

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 521 134

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 83 01082

(54) Urées et thio-urées substituées, leur procédé de préparation et leur application thérapeutique comme médicaments anti-athéroscléreux.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 C 127/19; A 61 K 31/17; C 07 C 126/00, 157/09.

(22) Date de dépôt 25 janvier 1983.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : US, 26 janvier 1982, n° 342,698 et 342,693.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 32 du 12-8-1983.

(71) Déposant : Société dite : AMERICAN CYANAMID COMPANY. — US.

(72) Invention de : Devries Vern Gordon, Largis Elwood Eugene et Conrow Ransom Brown.

(73) Titulaire : Idem (71)

(74) Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

BEST AVAILABLE COPY

AD

L'invention concerne des urées et des thio-urées substituées utiles comme agents pharmaceutiques dont certaines sont de nouveaux composés. Les composés de l'invention sont des agents anti-athéroscléreux capables d'améliorer l'athérosclérose en luttant contre la formation et le développement des lésions athéromateuses dans la paroi artérielle des mammifères. L'invention concerne également la synthèse chimique des composés ici décrits. De plus, l'invention concerne des compositions pharmaceutiques pour l'utilisation de ces composés dans le traitement des maladies des mammifères. L'invention concerne également des procédés pour traiter l'athérosclérose de façon à éviter cette maladie ou en arrêter ou en inverser l'évolution.

On peut trouver dans la littérature diverses urées et thio-urées, par exemple dans J. Med. Chem. 18, 1024 (1975) ; Chem. Absts. 95 : 6758m (1981) et 91 : 74631g (1979) ; les brevets US n° 2 688 039, 3 335 142, 3 856 952 et 3 903 130 ; et la demande DOS DE 29 28 485. Les composés trouvés dans la littérature sont décrits comme utiles comme herbicides, régulateurs de la croissance des végétaux, bactéricides, pesticides, fongicides, algicides, sensibilisateurs photographiques, anthelminthiques, sympathicolytiques et antiviraux. Les composés d'urée figurant dans la demande DOS DE 29 28 485 sont décrits comme utiles pour inhiber l'absorption des lipides. Cependant, il n'existe pas dans la littérature de références décrivant les urées et thio-urées tétrasubstituées de l'invention ni leur emploi dans le traitement de l'athérosclérose ou de l'hyperlipidémie.

L'athérosclérose est une forme d'artériosclérose caractérisée par l'accumulation de lipides dans les parois des artères moyennes et grosses et l'épaississement de ces parois. Les parois artérielles sont ainsi affaiblies et l'élasticité et le calibre efficace de

l'artère sont réduits. L'artériosclérose est la cause la plus courante de l'ischémie coronarienne et elle a une grande importance médicale car l'occlusion des artères de taille moyenne et importante réduit l'irrigation sanguine des organes vitaux, tels que le muscle cardiaque et le cerveau. Les séquelles de l'athérosclérose comprennent l'ischémie coronarienne, l'insuffisance cardiaque, les arythmies mettant la vie en danger, la sénilité et l'ictus cérébral.

On sait depuis plus de cent ans que le cholestérol est un composant principal des lésions ou plaques d'athérosclérose. Divers chercheurs ont étudié le rôle du cholestérol dans la formation et le développement de ces lésions et, surtout, ont cherché à savoir si la formation de ces lésions pouvait être empêchée ou leur développement arrêté ou inversé. Les lésions athéromateuses se sont révélées (Adams et coll., *Atherosclerosis*, 13, 429 (1974)) contenir une quantité plus importante de cholestérol estérifié que de cholestérol non estérifié par rapport à la paroi artérielle environnante saine. L'estérification intracellulaire du cholestérol par des acides gras est catalysée par l'enzyme acyle gras CoA: cholestérol acyl-transférase ou ACAT et l'accumulation et le stockage des esters de cholestéryle dans la paroi artérielle sont associés à un accroissement de l'activité de cet enzyme (Hashimoto et Dayton, *Atherosclerosis*, 28, 447 (1977)). De plus, les esters cholestéryliques sont éliminés des cellules plus lentement que le cholestérol non estérifié (Bondjers et Bjorkerud, *Atherosclerosis*, 15, 273 (1972) et 22, 379 (1975)). Donc, l'inhibition de l'enzyme ACAT doit diminuer la vitesse d'estérification du cholestérol, diminuer l'accumulation et le stockage des esters cholestéryliques dans la paroi artérielle et prévenir ou inhiber la formation et le développement des lésions athéromateuses. Les composés de

l'invention sont des inhibiteurs très puissants de l'enzyme ACAT. En conséquence, ces composés sont utiles pour limiter et réduire la teneur en esters cholestéryliques des parois artérielles des mammifères et diminuer l'accumulation et le stockage du cholestérol dans les parois artérielles des mammifères. De plus, les composés de l'invention inhibent la formation ou le développement des lésions athéroscléreuses chez les mammifères.

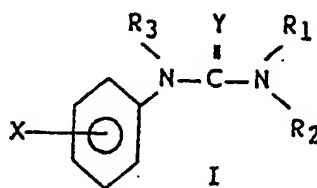
La preuve que l'hyperlipidémie est un des facteurs impliqués dans les coronaropathies est très impressionnante. Une étude très importante effectuée à Framingham, Massachusetts (Gordon et Verter, 1969) sur plus de 5 000 personnes pendant plus de 12 ans a établi une corrélation entre des concentrations élevées en cholestérol sanguin et l'accroissement du risque de crise cardiaque. Bien que les causes des coronaropathies soient multiples, un des facteurs les plus constants a été la concentration élevée des lipides dans le plasma sanguin. La combinaison d'une élévation du cholestérol et des triglycérides s'est révélée (Carlson et Bottiger, 1972) créer le risque maximal de coronaropathie. En majorité, les patients atteints d'ischémie coronarienne ou de maladie vasculaire périphérique se sont révélés présenter une hyperlipoprotéïnémie, portant sur les lipoprotéines de très faible densité et/ou de faible densité (Lewis et coll., 1974).

La demanderesse a découvert que certains membres de cette catégorie de composés peuvent sans danger et de façon efficace abaisser les teneurs sériques en lipides des animaux à sang chaud. Cette action sur les lipides sériques est considérée comme très utile dans le traitement de l'athérosclérose. Depuis un certain temps, on considère comme souhaitable d'abaisser les teneurs sériques en lipides et de corriger le déséquilibre des lipoprotéines chez les mammifères comme me-

sure préventive contre l'athérosclérose. Les composés de l'invention n'agissent pas en bloquant les stades tardifs de la biosynthèse du cholestérol et, par conséquent, ne provoquent pas d'accumulation d'intermédiaires tels que le desmostérol, qui est aussi indésirable que le cholestérol lui-même. Les composés présentant la combinaison des caractéristiques thérapeutiques favorables que présentent les composés de l'invention peuvent être administrés sans danger aux mammifères pour le traitement d'états d'hyperlipidémie et d'athérosclérose rendant les patients sujets à des crises cardiaques, à une maladie vasculaire périphérique ou cérébrale et à un ictus cérébral.

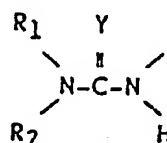
Les composés de l'invention présentent une activité anti-athéroscléreuse et l'invention n'est pas limitée à un mécanisme particulier d'action anti-athéroscléreuse.

Plus particulièrement, l'invention concerne certains nouveaux composés que l'on peut représenter par la formule I :



dans laquelle X représente au moins un substituant choisi parmi l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, alcényle en C₁-C₄, alcynyle en C₁-C₄, hydroxy, alcoxy en C₁-C₄, phénoxy, mercapto, alkylthio en C₁-C₄, amino, alkylamino en C₁-C₄, di(alkyl en C₁-C₄)amino, halogéno, trihalogénométhyle, alcanoyle en C₁-C₄, benzoyle, alcanamido en C₁-C₄, alcanesulfonyle en C₁-C₄, alcanesulfinyle en C₁-C₄, benzènesulfonyle, toluènesulfonyle, nitro, cyano, carboxy, alcoxycarbonyle en C₁-C₄, carbamoyle,

sulfamyle, méthylènedioxy, phényle, o-phénylène, tolyle, benzyle, halogénobenzyle, méthylbenzyle et le groupe

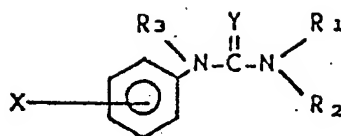


dans lequel Y est choisi parmi l'oxygène et le soufre ;
 R₁ et R₂ sont semblables ou différents et sont choisis
 10 indépendamment parmi un groupe alkyle en C₄-C₁₂, alcé-
 nyle en C₄-C₁₂, alcynyle en C₄-C₁₂, cycloalkyle en C₄-
 C₁₂, cycloalkylalkyle en C₄-C₁₂, aralkyle en C₇-C₁₄ et
 aralkyle en C₇-C₁₄ dont un cycle aromatique porte au
 moins un substituant choisi parmi un groupe alkyle en
 15 C₁-C₁₀, alcoxy en C₁-C₁₀, phénoxy, benzyloxy, méthylène-
 dioxy, alkylthio en C₁-C₄, phényle, halogéno, trihalo-
 génométhyle, adamantyle, alcoxycarbonyle en C₁-C₄ et
 nitro ; R₃ est choisi parmi l'hydrogène, un groupe al-
 kyle en C₁-C₄, alcényle en C₁-C₄, alcynyle en C₁-C₄,
 20 benzyle, benzyle portant au moins un substituant Z,
 naphthyle, phényle et phényle portant au moins un substi-
 tuant Z, Z étant choisi indépendamment de X dans le groupe où X
 est choisi, et lorsque R₃ est l'hydrogène R₁ et R₂ sont différents.

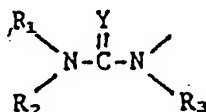
Les modes de réalisation préférés de l'inven-
 25 tion représentés sont ceux où Y est un oxygène. On pré-
 fère particulièrement ceux dans lesquels X représente
 au moins un substituant alkyle en C₁-C₄ ou halogéno et
 R₁ et R₂ sont semblables ou différents et sont choisis
 indépendamment parmi un groupe alkyle en C₄-C₁₂, aral-
 30 kyle en C₇-C₁₄ et aralkyle en C₇-C₁₄ substitué. On
 préfère tout particulièrement ceux dans lesquels X
 représente au moins un substituant méthyle ou chloro
 et Z est l'hydrogène, méthyle ou chloro.

L'invention concerne de plus un procédé pour
 35 préparer les composés de formule II :

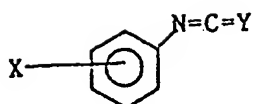
6



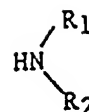
- 5 dans laquelle X représente au moins un substituant
choisi parmi l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄,
alcényle en C₁-C₄, alcynyle en C₁-C₄, hydroxy, alcoxy
en C₁-C₄, phénoxy, mercapto, alkylthio en C₁-C₄, amino,
10 alkylamino en C₁-C₄, di(alkyl en C₁-C₄)amino, halogéno,
trihalogénométhyle, alcanoyle en C₁-C₄, benzoyle, alcan-
amido en C₁-C₄, alcanesulfonyle en C₁-C₄, alcanesulfiny-
le en C₁-C₄, benzènesulfonyle, toluènesulfonyle, nitro,
cyano, carboxy, alcoxycarbonyle en C₁-C₄, carbamoyle,
15 sulfamyle, méthylènedioxy, phényle, o-phénylène, tolyle,
benzyle, halogénobenzyle, méthylbenzyle et le groupe



- 20 Y est choisi parmi l'oxygène et le soufre ; R₁ et R₂ sont
semblables ou différents et sont choisis indépendamment
parmi un groupe alkyle en C₄-C₁₂, alcényle en C₄-C₁₂,
alcynyle en C₄-C₁₂, cycloalkyle en C₄-C₁₂, cycloalkyl-
25 alkyle en C₄-C₁₂, aralkyle en C₇-C₁₄ et aralkyle en
C₇-C₁₄ dont un cycle aromatique porte au moins un substi-
tuant choisi parmi un groupe alkyle en C₁-C₁₀, alcoxy en
C₁-C₁₀, phénoxy, benzyloxy, méthylènedioxy, alkylthio en
C₁-C₄, phényle, halogéno, trihalogénométhyle, adamantyle,
30 alcoxycarbonyle en C₁-C₄ et nitro ; et R₃ est l'hydrogène,
qui comprend la réaction d'un isocyanate d'aryle ou d'un
thio-isocyanate d'aryle de formule III avec une amine
secondaire de formule IV :



III



IV

5

dans laquelle X, Y, R₁ et R₂ sont comme précédemment définis.

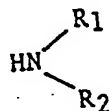
Un procédé spécifique pour préparer les composés de formule II comprend la réaction d'un composé de
10 formule V :



V

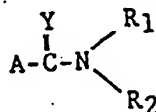
15 dans laquelle Y est comme défini dans la formule II et A et B sont choisis indépendamment parmi un groupe halogéno, alcoxy en C₁-C₄, alkylthio en C₁-C₄, phénoxy, 4-chlorophénoxy et 4-nitrophénoxy, avec une amine secondaire de formule IV :

20



IV

25 dans laquelle R₁ et R₂ sont comme définis dans la formule II, pour fournir un intermédiaire de formule VI :

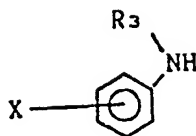


30

VI

puis la réaction de l'intermédiaire avec une arylamine de formule VII :

8



5

VII

dans laquelle X et R₃ sont comme définis dans la formule II.

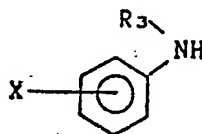
Un autre procédé spécifique pour préparer les
10 composés de formule II comprend la réaction d'un composé de formule V :



15

V

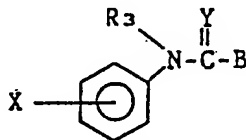
dans laquelle Y est comme défini dans la formule II et
A et B sont choisis indépendamment parmi un groupe halogéno, alcoxy en C₁-C₄, alkylthio en C₁-C₄, phénoxy, 4-chlorophénoxy et 4-nitrophénoxy, avec une arylamine de
20 formule VII :



VII

25

dans laquelle X et R₃ sont comme définis dans la formule II, pour fournir un intermédiaire de formule VIII :



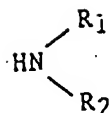
VIII

30

puis la réaction de l'intermédiaire avec une amine secondaire de formule IV :

35

9

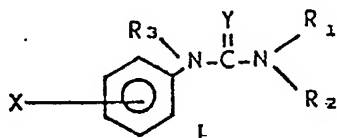


IV

5 dans laquelle R_1 et R_2 sont comme définis dans la formule II.

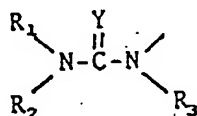
L'invention concerne un procédé pour traiter l'athérosclérose, réduire la teneur en cholestérol estérifié de la paroi artérielle, inhiber le développement
 10 de la lésion athéroscléreuse et/ou traiter l'hyperlipidémie chez un mammifère nécessitant un tel traitement, qui comprend l'administration audit mammifère d'une quantité efficace d'un composé de formule générale I :

15



dans laquelle X représente au moins un substituant choisi
 20 si parmi l'hydrogène, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcényle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcynyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, hydroxy, alcoxy en $\text{C}_1\text{-C}_4$, phénoxy, mercapto, alkylthio en $\text{C}_1\text{-C}_4$, amino, alkylamino en $\text{C}_1\text{-C}_4$, di(alkyl en $\text{C}_1\text{-C}_4$)amino, halogéno, trihalogénométhyle, alcanoyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, benzoyle, alcanamido en
 25 $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcanesulfonyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcanesulfinyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, benzènesulfonyle, toluènesulfonyle, nitro, cyano, carboxy, alcoxycarbonyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, carbamoyle, sulfamyle, méthylènedioxy, phényle, o-phénylène, tolyle, benzyle, halogénobenzyle, méthylbenzyle, et le groupe

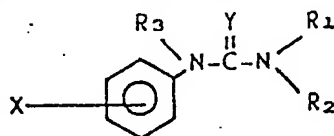
30.



Y est choisi parmi l'oxygène et le soufre ; R_1 et R_2 sont
 35 semblables ou différents et sont choisis indépendamment

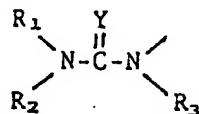
parmi un groupe alkyle en C_4-C_{12} , alcényle en C_4-C_{12} ,
 alcynyle en C_4-C_{12} , cycloalkyle en C_4-C_{12} , cycloalkyl-
 alkyle en C_4-C_{12} , aralkyle en C_7-C_{14} et un aralkyle en
 C_7-C_{14} dont un cycle aromatique porte au moins un substi-
 5 tuant choisi parmi un groupe alkyle en C_1-C_{10} , alcoxy en
 C_1-C_{10} , phénoxy, benzyloxy, méthylènedioxy, alkylthio en
 C_1-C_4 , phényle, halogéno, trihalogénométhyle, adamantyle,
 alcoxycarbonyle en C_1-C_4 , et nitro ; R_3 est choisi parmi
 10 l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , alcényle en
 C_1-C_4 , alcynyle en C_1-C_4 , benzyle, benzyle portant au
 moins un substituant Z, naphtyle, phényle et phényle por-
 tant au moins un substituant Z, Z étant choisi indépen-
 damment de X dans le groupe où X est choisi.

Enfin, l'invention concerne une composition
 15 pharmaceutique - et sa préparation - appropriée au trai-
 tement de l'athérosclérose, la réduction de la teneur en
 cholestérol estérifié de la paroi artérielle, l'inhibi-
 tion du développement de la lésion athéroscléreuse et/ou
 le traitement de l'hyperlipidémie chez un mammifère né-
 20 cessitant un tel traitement qui comprend une quantité
 efficace d'un composé de formule :



25 dans laquelle X représente au moins un substituant choisi
 parmi l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , alcényle
 en C_1-C_4 , alcynyle en C_1-C_4 , hydroxy, alcoxy en C_1-C_4 ,
 phénoxy, mercapto, alkylthio en C_1-C_4 , amino, alkylamino
 30 en C_1-C_4 , di(alkyl en C_2-C_4)amino, halogéno, trihalogéno-
 méthyle, alcanoyle en C_1-C_4 , benzoyle, alcanamido en
 C_1-C_4 , alcanesulfonyle en C_1-C_4 , alcanesulfinyle en
 C_1-C_4 , benzènesulfonyle, toluènesulfonyle, nitro, cyano,
 carboxy, alcoxycarbonyle en C_1-C_4 , carbamoyle, sulfamyle,
 35 méthylènedioxy, phényle, o-phénylène, tolyle, benzyle,

halogénobenzyle, méthylbenzyle et le groupe



5

- Y est choisi parmi l'oxygène et le soufre ; R_1 et R_2 sont semblables ou différents et sont choisis indépendamment parmi un groupe alkyle en C_4-C_{12} , alcényle en C_4-C_{12} , alcynyle en C_4-C_{12} , cycloalkyle en C_4-C_{12} , cycloalkylalkyle en C_4-C_{12} , aralkyle en C_7-C_{14} et aralkyle en C_7-C_{14} dont un cycle aromatique porte au moins un substituant choisi parmi un groupe alkyle en C_1-C_{10} , alcoxy en C_1-C_{10} , phénoxy, benzyloxy, méthylènedioxy, alkylthio en C_1-C_4 , phényle, halogéno, trihalogénométhyle, adamantyle, alcoxycarbonyle en C_1-C_4 et nitro ; et R_3 est choisi parmi l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , alcényle en C_1-C_4 , alcynyle en C_1-C_4 , benzyle, benzyle portant au moins un substituant Z, naptyle, phényle et phényle portant au moins un substituant Z, Z étant choisi indépendamment de X dans le groupe où X est choisi ; et un véhicule non toxique pharmaceutiquement acceptable.

- Certaines des urées et thio-urées de l'invention sont préparées par réaction de dérivés activés de l'acide carbonique tel que le phosgène, le thiophosgène ou le chloroformiate de phényle avec des amines secondaires pour former un intermédiaire, par exemple un chlorure de carbamyle disubstitué. On fait ensuite réagir cet intermédiaire avec une arylamine pour obtenir l'urée ou la thio-urée. On effectue la préparation de l'intermédiaire dans un solvant aprotique, tel que le tétrahydrofuranne, le toluène, le xylène ou similaires, à une température comprise entre le voisinage de la température ordinaire et le point d'ébullition du solvant. Si nécessaire, on peut isoler l'intermédiaire par évaporation et le purifier par distillation. On fait ensuite

réagir l'intermédiaire avec une arylamine, dans un solvant aprotique tel que le diméthylacétamide, en présence d'une base telle que l'hydruure de sodium, à une température comprise entre le voisinage de la température ordinaire et le point d'ébullition du solvant utilisé. Un exemple de ce procédé est la réaction du phosgène avec la N-benzyl-n-butylamine dans le toluène pour obtenir comme intermédiaire le chlorure de N-benzyl-N-(n-butyl)-carbamyle que l'on fait ensuite réagir avec la diphenylamine dans le N,N-diméthylacétamide en présence d'hydruure de sodium pour obtenir la 1-benzyl-1-(n-butyl)-3,3-diphénylurée.

On prépare d'autres urées et thio-urées de l'invention par réaction d'arylamines avec des dérivés actifs de l'acide carbonique tels que le phosgène ou le thiophosgène pour obtenir un intermédiaire, par exemple un chlorure d'arylcarbamyle. On fait ensuite réagir cet intermédiaire avec une amine secondaire pour obtenir l'urée ou la thio-urée. On prépare cet intermédiaire dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane, le toluène ou le xylène, à une température comprise entre le voisinage de la température ordinaire et le point d'ébullition du solvant en présence d'une base, par exemple la N,N-diméthylaniline. On fait ensuite réagir l'intermédiaire avec une amine secondaire dans un solvant aprotique tel que le toluène à des températures comprises entre la température ordinaire ou en-dessous et le point d'ébullition du solvant. Un exemple de ce procédé est la réaction du phosgène avec la N-phényl-3-chloro-aniline pour obtenir comme intermédiaire le chlorure de N-(3-chlorophényl)-N-phényl carbamyle que l'on fait ensuite réagir avec la N-benzyl-n-butylamine pour obtenir la 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chlorophényl)-3-phénylurée.

On prépare les urées et thio-urées de l'inven-

tion qui contiennent des groupes carboxy par hydrolyse alcaline des alcoxycarbonyl-urées et -thio-urées correspondantes selon les procédés de synthèse décrits ci-dessus. Egalement, on prépare celles contenant des
5 groupes hydroxy, mercapto ou amino par hydrolyse alcaline respectivement des D-acétyl, S-acétyl, et N-acétyl urées et thio-urées, ces dernières étant également obtenues selon les synthèses d'urées et de thio-urées précédemment décrites. Sinon, on prépare les urées et les
10 thio-urées contenant des groupes hydroxy par clivage des composés méthoxy correspondants en utilisant des acides de Lewis tels que le tribromure de bore.

Certaines N-benzylanilines substituées qui sont des intermédiaires nécessaires à la synthèse de certaines des nouvelles urées et thio-urées tétrasubstituées
15 de l'invention ne sont pas connues dans la technique. On prépare les N-benzylanilines requises par réaction de divers benzaldéhydes avec des anilines pour former des aniles. On réduit ensuite les aniles pour obtenir
20 les N-benzylanilines substituées. Un exemple d'une telle synthèse comprend la réaction du 2,4-diméthylbenzaldéhyde avec la 2,4-dichloro-aniline pour former la (2,4-diméthylbenzylidène)-2,4-dichloro-aniline que l'on réduit ensuite par le borohydrure de sodium pour obtenir
25 la N-(2,4-diméthylbenzyl)-2,4-dichloro-aniline.

De nombreuses urées et thio-urées de l'invention sont préparées par réaction d'isocyanates d'aryle et d'isothiocyanates d'aryle avec des amines secondaires. On peut effectuer ces réactions dans des solvants aprotiques tels que l'hexane, l'éther éthylique, le toluène,
30 le tétrahydrofur et similaires à des températures comprises entre la température ordinaire ou en-dessous et le point d'ébullition du solvant utilisé. On isole les urées et thio-urées par filtration ou par évaporation
35 tion du solvant et on peut les purifier par recristallisation.

sation, chromatographie d'absorption ou distillation sous pression réduite. Un exemple de ce procédé est la réaction de l'isocyanate de 2,4-diméthylphényle avec la di-(n-butyl)amine pour former la 1,1-di-(n-butyl)-3-(2,4-diméthylphényl)-urée.

De nombreuses amines secondaires nécessaires à la synthèse des urées et thio-urées de l'invention sont préparées par réduction par le diborane des amides correspondants. Un exemple de cette réaction est la synthèse de la N-(n-butyl)-2-chlorobenzylamine par réduction par le diborane du N-(n-butyl)-2-chlorobenzamide. Certains des amides nécessaires dans ces réductions sont préparés par acylation d'amines primaires avec des acides carboxyliques selon des procédés bien connus du spécialiste de la technique, par exemple par conversion de l'acide carboxylique en le chlorure d'acide carboxylique correspondant par emploi du chlorure de thionyle puis réaction du chlorure d'acide avec l'amine primaire en présence d'une base. Un procédé particulièrement utile pour cette transformation est la réaction catalysée par l'éthérat de trifluorure de bore d'un acide carboxylique avec une amine primaire. Un exemple de cette transformation est l'acylation catalysée par l'éthérat de trifluorure de bore de la 2-chlorobenzylamine avec l'acide 3-méthoxyphénylacétique pour former le N-(2-chlorobenzyl)-3-méthoxyphénylacétamide.

On obtient les urées et thio-urées de l'invention sous forme de solides cristallins ou de liquides distillables. Elles sont caractérisées par des points de fusion ou points d'ébullition nets et des spectres qui leur sont propres. Elles ont une solubilité appréciable dans les solvants organiques mais sont généralement moins solubles dans l'eau. Ces composés, lorsqu'ils contiennent des groupes acide carboxylique, peuvent être transformés en leurs sels de métaux alcalins et alcalino-

terreux par traitement avec les hydroxydes métalliques appropriés et ceux qui contiennent des groupes amino peuvent être transformés en leurs sels d'ammonium par traitement avec des acides organiques ou minéraux. Ces
5 deux types de sels présentent une solubilité accrue dans l'eau.

Les propriétés et l'utilité des composés de l'invention sont illustrées en association avec les tableaux spécifiques qui figurent ci-dessous.

10 On a soumis les composés de l'invention à la détermination de deux types d'activité biologique liés à leur emploi potentiel comme agents anti-athéroscléreux. Les composés ont été étudiés in vitro relativement à leur capacité d'inhiber l'enzyme acyl gras CoA : cholestérol acyl-transférase (ACAT) et in vitro en ce qui
15 concerne leur activité hypolipémiante sérique telle que mesurée par leur capacité d'inhiber l'absorption des lipides chez le rat.

La capacité d'inhiber l'ACAT des composés a été
20 essayée selon le mode opératoire suivant.

On homogénéise des surrénales de rat dans du tampon au phosphate monopotassique 0,2 M à pH 7,4 et on centrifuge à 1000 g pendant 15 minutes à 5°C. Le surnageant contenant la fraction de microsomes sert de source
25 de l'enzyme estérifiant le cholestérol, l'acide gras CoA : cholestérol acyl-transférase (ACAT). On préincube à 37°C pendant 10 minutes un mélange constitué de 50 parties de surnageant de surrénales, 10 parties d'albumine (sérum-albumine bovine) (50 mg/ml), 3 parties du composé
30 étudié (concentration finale 5,2 g/ml), et 500 parties de tampon. Après traitement avec 20 parties d'oléoyl-CoA (^{14}C ; 0,4 Ci), on incube le mélange à 37°C pendant 10 minutes. On prépare un mélange témoin ne contenant pas le composé étudié et on le traite de façon semblable.
35 On extrait les lipides du mélange d'incubation dans un

solvant organique et on les sépare par chromatographie en couche mince. On compte la fraction d'ester cholestérylique dans un compteur à scintillation. Cette technique est une modification de celle décrite par Hashimoto et coll., Life Science, 12 (partie II), 1-12 (1973).

Les résultats de cet essai sur des composés caractéristiques de l'invention figurent dans le tableau I.

TABLEAU I

10	Composé	% d'inhibition
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3,3-diphénylurée	75,9
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chlorophényl)-3-phénylurée	72,3
15	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2-naphtyl)-3-phénylurée	83,6
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-benzyl-3-phénylurée	81,8
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-méthylphényl)-3-phénylurée	82,0
20	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-méthoxyphényl)-3-phénylurée	82,5
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(4-isopropoxyphényl)-3-phénylurée	77,8
25	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(1-naphtyl)-3-phénylurée	76,3
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2-naphtyl)-3-(3-chlorophényl)urée	82,7
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3,3-di-(2-naphtyl)-urée	93,2
30	1,3-dibenzyl-1,3-di-(n-butyl)urée	95,4
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-méthylphényl)-urée	92,3
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-trifluorométhylphényl)urée	85,7

TABLEAU I (suite)

	Composé	% d'inhibition
5	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,5-dichloro-phényl)urée	90,7
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,4-dichloro-phényl)urée	95,9
10	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chlorophényl)-urée	88,6
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-diméthyl-phényl)urée	91,3
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2-méthylphényl)-urée	78,8
15	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(4-méthylphényl)-urée	78,0
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,3-diméthyl-phényl)urée	85,8
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,5-diméthyl-phényl)urée	92,7
20	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,6-diméthyl-phényl)urée	83,1
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,5-diméthyl-phényl)urée	94,2
25	1-benzyl-1-[1-(3-méthoxyphényl)-2-phényl-éthyl]-3-(2,4-diméthylphényl)urée	86,4
	1-benzyl-1-[1-(4-benzyloxyphényl)-2-phényl-éthyl]-3-(2,4-diméthylphényl)urée	93,0
30	1-benzyl-1-(1,2-diphényl-éthyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	95,0
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,4-diméthyl-phényl)urée	87,1
	1-benzyl-1-[1-(3-méthoxyphényl)-2-phényl-éthyl]-3-(3-trifluorométhylphényl)urée	88,1
35	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chloro-2-	

TABLEAU I (suite)

	Composé	% d'inhibition
5	méthoxyphényl) urée	84,5
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(5-chloro-2-méthoxyphényl) urée	80,6
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-phényl-thio-urée	82,4
	1-(n-butyl)-1-(2-fluorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	82,6
10	1-(n-butyl)-1-(4-fluorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	80,6
	1-(n-butyl)-1-(2-chlorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	95,5
15	1-(n-butyl)-1-(2,6-dichlorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	74,5
	1-(n-butyl)-1-(4-bromobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	81,0
	1-(n-butyl)-1-(4-(n-butyl)benzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	94,4
20	1-(n-butyl)-1-(4-méthylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	96,7
	1-(n-butyl)-1-(4-tert-butylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	96,4
25	1-(n-butyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	94,6
	1-(n-butyl)-1-(4-méthoxybenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	94,2
	1-(n-butyl)-1-(3,4-méthylènedioxybenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	88,2
30	1-(n-butyl)-1-(4-trifluorométhylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	93,3
	1-(n-butyl)-1-(4-phénylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	97,1
35	1-(n-décyl)-1-benzyl-3-(2,4-diméthyl-	

TABLEAU I (suite)

Composé	% d'inhibition
5 phényl) urée	96,1
1-(n-butyl)-1-(2-phényléthyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	87,9
1-(n-butyl)-1-2-(4-fluorophényl)éthyl-3-(2,4-diméthylphényl) urée	96,1
10 1-(n-butyl)-1-2-(4-chlorophényl)éthyl-3-(2,4-diméthylphényl) urée	93,3
1-(n-butyl)-1-2-(3-méthoxyphényl)éthyl-3-(2,4-diméthylphényl) urée	89,3
15 1-(n-butyl)-1-(3-phénylpropyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	97,4
1-(n-butyl)-1-benzyl-3-(2,4,6-triméthylphényl) urée	75,8
1-(n-butyl)-1-4-(n-hexyl)benzyl-3-(2,4-diméthylphényl) urée	93,8
20 1-(n-tétradécyl)-1-benzyl-3-(2,4-diméthylphényl) urée	80,3
1-(n-octadécyl)-1-benzyl-3-(2,4-diméthylphényl) urée	80,3
25 1-(n-octadécyl)-1-benzyl-3-(2,4-diméthylphényl) urée	19,7
1-(n-butyl)-1-2-(3-bromophényl)éthyl-3-(2,4-diméthylphényl) urée	97,0
1,1-dibenzyl-3-(2,4-diméthylphényl) urée	89,9
1,1-dibenzyl-3-(2-méthylphényl) urée	77,0
30 1,1-dibenzyl-3-(3-méthylphényl) urée	88,9
1,1-dibenzyl-3-(4-méthylphényl) urée	86,5
1,1-dibenzyl-3-(4-n-butylphényl) urée	91,3
1,1-dibenzyl-3-(2,3-diméthylphényl) urée	88,1
1,1-dibenzyl-3-(2,5-diméthylphényl) urée	89,1
35 1,1-dibenzyl-3-(2,6-diméthylphényl) urée	56,1

TABLEAU I (suite)

	Composé	% d'inhibition
5	1,1-dibenzyl-3-(3,4-diméthylphényl)urée	71,8
	1,1-dibenzyl-3-(3,5-diméthylphényl)urée	90,2
	1,1-dibenzyl-3-(2,4,6-triméthylphényl)- urée	36,9
	1,1-dibenzyl-3-(4-méthoxyphényl)urée	71,6
10	1,1-dibenzyl-3-(4-n-butoxyphényl)urée	90,2
	1,1-dibenzyl-3-(4-méthylthiophényl)urée	67,1
	1,1-dibenzyl-3-(2-chlorophényl)urée	87,8
	1,1-dibenzyl-3-(3-chlorophényl)urée	94,2
	1,1-dibenzyl-3-(4-chlorophényl)urée	77,5
15	1,1-dibenzyl-3-(2-bromophényl)urée	93,9
	1,1-dibenzyl-3-(4-bromophényl)urée	79,9
	1,1-dibenzyl-3-(4-iodophényl)urée	85,2
	1,1-dibenzyl-3-(2,3-dichlorophényl)urée	79,7
	1,1-dibenzyl-3-(2,4-dichlorophényl)urée	83,3
20	1,1-dibenzyl-3-(2,5-dichlorophényl)urée	82,4
	1,1-dibenzyl-3-(3,5-dichlorophényl)urée	86,1
	1,1-dibenzyl-3-(3-trifluorométhylphényl)- urée	94,2
	1,1-dibenzyl-3-(3-acétylphényl)urée	80,7
25	1,1-dibenzyl-3-(4-phénoxyphényl)urée	94,3
	1,1-dibenzyl-3-(3-chloro-2-méthylphényl)- urée	83,8
	1,1-dibenzyl-3-(3-chloro-4-méthylphényl)- urée	94,0
30	1,1-dibenzyl-3-(4-chloro-3-trifluoro- méthylphényl)urée	92,0
	1,1-dibenzyl-3-(4-chloro-2-trifluoro- méthylphényl)urée	81,8
	1,1-dibenzyl-3-(3-méthylphényl)thio-urée	71,2
35	1,1-dibenzyl-3-(3-bromophényl)urée	91,9

TABLEAU I (suite)

	Composé	% d'inhibition
5	1,1-dibenzyl-3-(2,3-dibenzophényl)urée	90,0
	1,1-dibenzyl-3-(5-chloro-2-méthylphényl) - urée.	71,3
	1,1-dibenzyl-3-(3-méthoxyphényl)urée	87,0
	1,1-dibenzyl-3-(2-méthoxyphényl)urée	91,0
10	1,1-dibenzyl-3-(3-nitrophényl)urée	81,3
	1,1-dibenzyl-3-(2,5-diméthoxyphényl)urée	87,9
	1,1-dibenzyl-3-(2,6-dichlorophényl)urée	88,6
	1,1-dibenzyl-3-(3,4-dichlorophényl)urée	94,5
	1,1-dibenzyl-3-(4-chloro-2-méthylphényl) - urée	62,7
15	1,1-dibenzyl-3-(2-méthoxy-5-méthylphényl) - urée	87,8
	1,1-dibenzyl-3-(6-chloro-2-méthylphényl) - urée	83,9
20	1,1-dibenzyl-3-(6-éthyl-2-méthylphényl) - urée	73,6
	1,1-dibenzyl-3-(2,6-diéthylphényl)urée	72,0
	1,1-dibenzyl-3-(2,6-isopropylphényl)urée	59,1
	1,1-dibenzyl-3-(4-nitrophényl)urée	52,2
25	1,1-dibenzyl-3-(4-éthoxyphényl)urée	95,8
	1,1-dibenzyl-3-(2,5-difluorophényl)urée	72,0
	1,1-dibenzyl-3-(2,4-dibromophényl)urée	81,9
	1,1-dibenzyl-3-(3-chloro-4-méthylphényl) - thio-urée	94,1
30	1,1-dibenzyl-3-(2,4-diméthylphényl) - thio-urée	78,7
	1,1-dibenzyl-3-(3-trifluorométhylphényl) - thio-urée	88,6
	1,1-dibenzyl-3-(2,4,5-triméthylphényl) - urée	69,1
35	urée	

TABLEAU I (suite)

Composé	% d'inhibition
5 1,1-dibenzyl-3-(phényl-4-carboxylate d'éthyle) thio-urée	76,6
1,1-dibenzyl-3-(3,4-dibenzophényl) urée	97,3
1,1-dibenzyl-3-(2-trifluorométhylphényl) - urée	68,4
10 1,1-dibenzyl-3-(4-méthylphényl) urée	89,8
1,1-dibenzyl-3-phénylurée	90,4
1,1-dibenzyl-3-(4-carboxyphényl) urée	14,1
1,1-dibenzyl-3-(4-éthoxycarbonylphényl) - urée	94,9
15 1-benzyl-1-(n-butyl) -3-(phényl) urée	82,0
1,1-di-(n-butyl) -3-(2,4-diméthylphényl) - urée	81,1
1,1-di-(n-butyl) -3-(2-méthylphényl) urée	61,8
1,1-di-(n-butyl) -3-(3-méthylphényl) urée	78,4
20 1,1-di-(n-butyl) -3-(4-méthylphényl) urée	79,9
1,1-di-(n-butyl) -3-(4-n-butylphényl) urée	93,5
1,1-di-(n-butyl) -3-(2,3-diméthylphényl) - urée	87,6
1,1-di-(n-butyl) -3-(2,5-diméthylphényl) - urée	96,1
25 1,1-di-(n-butyl) -3-(2,6-diméthylphényl) - urée	85,3
1,1-di-(n-butyl) -3-(3,4-diméthylphényl) - urée	49,2
30 1,1-di-(n-butyl) -3-(3,5-diméthylphényl) - urée	83,5
1,1-di-(n-butyl) -3-(2,4,6-triméthyl- phényl) urée	73,4
1,1-di-(n-butyl) -3-(4-méthoxyphényl) urée	58,7
35 1,1-di-(n-butyl) -3-(4-éthoxyphényl) urée	78,6

TABLEAU I (suite)

	Composé	% d'inhibition
5	1,1-di-(n-butyl)-3-(3-méthylthiophényl)-urée	84,7
	1,1-di-(n-butyl)-3-(2-chlorophényl)urée	71,0
	1,1-di-(n-butyl)-3-(3-chlorophényl)urée	88,3
	1,1-di-(n-butyl)-3-(3-bromophényl)urée	86,0
10	1,1-di-(n-butyl)-3-(4-fluorophényl)urée	55,9
	1,1-di-(n-butyl)-3-(4-iodophényl)urée	83,1
	1,1-di-(n-butyl)-3-(2,3-dichlorophényl)-urée	71,8
	1,1-di-(n-butyl)-3-(2,4-dichlorophényl)-urée	70,0
15	1,1-di-(n-butyl)-3-(3,5-dichlorophényl)-urée	79,3
	1,1-di-(n-butyl)-3-(3-trifluorométhylphényl)urée	75,0
20	1,1-di-(n-butyl)-3-(3-acétylphényl)urée	50,9
	1,1-di-(n-butyl)-3-(4-acétylphényl)urée	55,1
	1,1-di-(n-butyl)-3-(3-chloro-2-méthylphényl)urée	80,2
	1,1-di-(n-butyl)-3-(3-chloro-4-méthylphényl)urée	91,2
25	1,1-di-(n-butyl)-3-(3-chloro-4-fluorophényl)urée	90,9
	1,1-di-(n-butyl)-3-(2-chloro-4-nitrophényl)urée	86,7
30	1,1-di-(n-butyl)-3-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)urée	87,3
	1,1-di-(sec. butyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	78,1
35	1,1-di-(n-pentyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	90,3

TABLEAU I (suite)

	Composé	% d'inhibition
5	1,1-di-(isopentyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	88,7
	1,1-di-(n-hexyl)-3-(2,4-diméthylphényl)-urée	95,1
	1,1-di-(n-heptyl)-3-(2,4-diméthylphényl)-urée	91,1
10	1,1-di-(n-décyl)-3-(2,4-diméthylphényl)-urée	64,0
	1,1-di-(n-octyl)-3-(2,4-diméthylphényl)-urée	88,6
15	1,1-di-(4-cyclohexyl-n-butyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	86,3
	1,1-di-(cyclopentyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	90,4
	1,1-di-(n-butyl)-3-(2,3-dibenzophényl)-urée	85,1
20	1,1-di-(n-butyl)-3-(4-chloro-2-méthylphényl) urée	88,0
	1,1-dicyclohexyl-3-(2,4-diméthylphényl)-urée	94,3
25	1,1-di-(n-butyl)-3-(3-méthoxyphényl) urée	77,1
	1,1-di-(n-butyl)-3-[(3,3-dibutyl) urée-4-méthylphényl]/urée	94,5
	1,1-di-(n-butyl)-3-(2,3,5-trichlorophényl)-urée	61,6
30	1,1-di-(isobutyl)-3-(2-chlorophényl) urée	35,4
	1,1-di-(isobutyl)-3-[(3,3-diisobutyl)-urée-4-méthylphényl]/urée	94,7
	1,1-di-(isobutyl)-3-(2,5-diméthylphényl)-urée	74,3
35	1,1-di-(isobutyl)-3-(2,6-diméthylphényl)-	

TABLEAU I (suite)

Composé		% d'inhibition
5	urée	41,2
	1,1-di-(n-butyl)-3-(5-chloro-2-méthylphényl) urée	75,3
	1,1-di-(n-butyl)-3-(4-n-butylphényl) urée	93,5
	1,1-di-(n-butyl)-3-(4-isopropylphényl) -	
10	urée	76,4
	1,1-di-(3,5,5-triméthylhexyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	90,4
	1,1-di-(2-éthylhexyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	86,2
15	1,1-di-(n-nonyl)-3-(2,4-diméthylphényl) -	
	urée	90,0
	1,1-di-(n-undécyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	48,9
	1,1-di-(n-dodécyl)-3-(2,4-diméthylphényl) -	
20	urée	26,3
	1- $\sqrt{2}$ -(3,4-diméthoxyphényl)éthyl-1-(3-chloro-4-méthylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	53,3
	1- $\sqrt{2}$ -(2-méthylphényl)éthyl-1-(4-bromobenzy	
25	l)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	29,2
	1- $\sqrt{2}$ -(3-trifluorométhylphényl)éthyl-1-(2-chlorobenzy	
	l)-3-(2,4-diméthylphényl) -	
	urée	7,8
	1-(2-fluorobenzy	
	l)-1-(2-méthoxybenzy	
30	l)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	41,5
	1- $\sqrt{2}$ -(3,4-diméthoxyphényl)éthyl-1-(4-fluorobenzy	
	l)-3-(2,4-diméthylphényl) -urée	57,4
	1- $\sqrt{2}$ -(4-éthoxyphényl)éthyl-1-(2,4-diméthylbenzy	
	l)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	34,9
35	1- $\sqrt{2}$ -(3-méthylphényl)éthyl-1-(3-nitro-	

TABLEAU I (suite)

	Composé	% d'inhibition
5	benzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	95,7
	1- $\sqrt{2}$ -(2,5-diméthoxyphényl)éthyl-1-(3-chlorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	97,1
	1-(n-butyl)-1-(2-méthyl-2,2-diphényl)-éthyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	97,4
10	1-(n-butyl)-1-(4-hexyloxybenzyl)-3-(2,4,6-triméthylphényl)urée	97,1
	1-(n-butyl)-1-(4-heptyloxybenzyl)-3-(2,4,6-triméthylphényl)urée	97,3
	1-(n-butyl)-1-benzyl-3-(4-trifluoro-	
15	acétylamino-3,5-dichlorophényl)urée	87,8
	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	91,9
	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,6-triméthylphényl)urée	92,8
20	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-n-butylphényl)urée	92,0
	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-phénoxyphényl)urée	93,5
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	94,8
25	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl)urée	95,3
	1-benzyl-1- $\sqrt{2}$ -phényl-1-(4-benzyloxyphényl)éthyl-3-(2,4,5-triméthylphényl)-urée	93,7
30	1-(n-heptyl)-1-(4-butoxybenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	94,6
	1-(n-heptyl)-1-(4-butoxybenzyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl)urée	95,6
35	1-benzyl-1-(4-butoxybenzyl)-3-(2,4-dimé-	

TABLEAU I (suite)

Composé	% d'inhibition
5 thylophényl)urée	91,7
1-benzyl-1-(4-butoxybenzyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl)urée	95,8
1-(9-octadécényl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	42,2
10 1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl)urée	90,5
1-(9-octadécényl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl)urée	9,4
1-benzyl-1/2-phényl-1-(4-benzyloxyphényl)-	
15 éthyl]-3-(2,4,6-triméthylphényl)urée	90,0
1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl)urée	90,0
1-(n-heptyl)-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-dichlorophényl)urée	79,9
20 1-(n-heptyl)-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl)urée	89,4
1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl)urée	95,2
1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-dichlorophényl)urée	80,0
1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl)urée	85,0
1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(3-trifluorométhylphényl)urée	82,4
30 1-(n-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(3-trifluorométhylphényl)urée	87,0
1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-dichlorophényl)urée	80,0
1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-	
35 trifluorométhyl-4-chlorophényl)urée	90,0

TABLEAU I (suite)

	Composé	% d'inhibition
5	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl)urée	90,0
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(3-trifluorométhylphényl)urée	85,0
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-trichlorophényl)urée	46,5
10	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-méthyl-4-chlorophényl)urée	94,3
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-difluorophényl)urée	82,7
15	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-méthyl-4-chlorophényl)urée	91,7
	1-(n-heptyl)-1-(2-furyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl)urée	93,8
	1-(n-heptyl)-1-(2-furyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl)urée	96,1
20	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-méthyl-4-chlorophényl)urée	92,5
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-difluorophényl)urée	90,0
25	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-éthoxycarbonylphényl)urée	92,4
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-méthylphényl)urée	97,4
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(3-méthylphényl)urée	93,8
30	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-carboxyphényl)urée	61,8
	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3-(2-méthyl-4-chlorophényl)urée	93,8
35	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3-	

TABLEAU I (suite)

	Composé	% d'inhibition
5	(2,4,5-trichlorophényl) urée	77,3
	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3-(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl) urée	88,3
	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	95,7
10	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3-(2,4-dichlorophényl) urée	91,8
	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3-(2,4-difluorophényl) urée	94,1
	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3-(3-trifluorométhylphényl) urée	88,4
	1-benzyl-1-(2-phényl-1-(4-benzyloxyphényl)-éthyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl) urée	95,0
	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl) urée	95,5
20	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2,4-dichlorophényl) urée	85,0
	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2,4,5-trichlorophényl) urée	80,0
	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl) urée	81,0
	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(3-trifluorométhylphényl) urée	85,0
	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2,4-difluorophényl) urée	90,0
30	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2-méthyl-4-chlorophényl) urée	91,0
	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtylméthyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl) urée	77,0
35	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtylméthyl)-	

TABLEAU I (suite)

	Composé	% d'inhibition
5	3-(2-méthyl-4-chlorophényl)urée	94,0
	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtylméthyl)-	
	3-(2,4-difluorophényl)urée	84,0
	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtylméthyl)-	
	3-(3-trifluorométhylphényl)urée	80,0
10	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtylméthyl)-	
	3-(2,4,5-trichlorophényl)urée	86,0
	1-benzyl-1- β -phényl-1-(4-benzyloxyphényl)-	
	éthyl-3-(2,4,5-trichlorophényl)urée	95,0
	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4,5-	
15	trichlorophényl)urée	89,0
	1-benzyl-1- β -phényl-1-(4-benzyloxyphényl)-	
	éthyl-3-(2,4-difluorophényl)urée	70,0
	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-	
	difluorophényl)urée	88,0
20	1-benzyl-1- β -phényl-1-(4-benzyloxyphényl)-	
	éthyl-3-(2,4-difluorophényl)urée	91,0
	1-benzyl-1- β -phényl-1-(4-benzyloxyphényl)-	
	éthyl-3-(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl)-	
	urée	92,0
25	1-benzyl-1- β -phényl-1-(4-benzyloxyphényl)-	
	éthyl-3-(3-trifluorométhylphényl)urée	74,0
	1-benzyl-1- β -phényl-1-(4-benzyloxyphényl)-	
	éthyl-3-(2-méthyl-4-chlorophényl)urée	89,3
	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtylméthyl)-	
30	3-(2,4-dichlorophényl)urée	92,0
	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtylméthyl)-3-	
	(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl)urée	83,0

L'inhibition de l'absorption du cholestérol a été déterminée par alimentation de rats mâles Sprague-Dawley, pesant 150-170 g, avec un aliment à 1 % de cho-

- lestérol et 0,5 % d'acide cholique pendant 2 semaines. L'aliment contenait également le composé étudié à la dose de 0,03 % de l'aliment. Les rats témoins recevaient le même aliment sans aucun composé. A la fin de l'essai,
- 5 les rats ont été sacrifiés par décapitation. Le sang a été recueilli, centrifugé à 1,5 g pendant 10 minutes à 4°C, et on a analysé le cholestérol et les triglycérides du sérum par voie enzymatique selon la méthode de Trinder, P., Analyst, 77, 321 (1952) avec un Centrifichem 400
- 10 Analyzer. Les foies ont été prélevés, un échantillon de 0,4 g a été prélevé au centre du lobe principal et l'échantillon a été soumis à une saponification avec de l'hydroxyde de potassium à 25 % de la saturation dans l'éthanol. Les stérols neutres obtenus ont été extraits
- 15 par l'éther de pétrole et on a analysé le cholestérol dans l'extrait. L'efficacité d'inhibition de l'absorption du cholestérol d'un composé est mesurée par l'abaissement soit du cholestérol sérique, soit du cholestérol hépatique, par rapport aux valeurs des rats témoins.
- 20 Les résultats de cet essai sur des composés caractéristiques de l'invention figurent dans le tableau II.

TABLEAU II

25	Composé	Résultat
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-méthoxyphényl)-3-phénylurée	active
	1,1-di-(n-butyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	active
30	1,1-di-(n-butyl)-3-(3,5-diméthylphényl)urée	active
	1,1-di-(n-butyl)-3-(2-méthyl-3-chlorophényl)urée	active
	1,1-di-(n-butyl)-3-(3,5-dichlorophényl)urée	active
	1,1-di-(n-butyl)-3-(4-n-butylphényl)urée	active
	1,1-di-(n-hexyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	active
35	1,1-di-(n-octyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	active

TABLEAU II (suite)

	Composé	Résultat
5	1,1-di-(n-butyl)-3-(2-méthylphényl)urée	active
	1,1-di-(n-pentyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	active
	1,1-di-(n-décyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	active
	1,1-di-(isopentyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	active
	1,1-di-(3,5,5-triméthylhexyl)-3-(2,4-diméthyl-	
10	phényl)urée	active
	1,1-dibenzyl-3-(2-méthyl-5-chlorophényl)urée	active
	1,1-dibenzyl-3-(2,4-dichlorophényl)urée	active
	1,1-dibenzyl-3-(2-méthyl-4-chlorophényl)urée	active
	1,1-dibenzyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	active
15	1,1-dibenzyl-3-(3-chloro-4-méthylphényl)urée	active
	1,1-dibenzyl-3-(2-méthoxy-5-méthylphényl)urée	active
	1,1-dibenzyl-3-(2,3-diméthylphényl)urée	active
	1,1-dibenzyl-3-(3,4-diméthylphényl)urée	active
	1,1-dibenzyl-3-(2,4,6-triméthylphényl)urée	active
20	1,1-dibenzyl-3-(4-n-butylphényl)urée	active
	1,1-dibenzyl-3-(3-méthylphényl)thio-urée	active
	1,1-dibenzyl-3-(4-phénoxyphényl)urée	active
	1,1-dibenzyl-3-(3-chloro-4-méthylphényl)thio-	
	urée	active
25	1,1-dibenzyl-3-(2,4-diméthylphényl)thio-urée	active
	1,1-dibenzyl-3-(2,4,5-triméthylphényl)urée	active
	1,1-dibenzyl-3-(2-trifluorométhyl-4-chloro-	
	phényl)urée	active
	1,1-dibenzyl-3-(3-bromophényl)urée	active
30	1,1-dibenzyl-3-(2-trifluorométhylphényl)urée	active
	1,1-dibenzyl-3-(4-éthoxycarbonylphényl)urée	active
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	active
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,6-diméthylphényl)urée	active
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,5-diméthylphényl)urée	active
35	1-benzyl-1-(1,2-diphényléthyl)-3-(2,4-diméthyl-	

TABLEAU II (suite)

	Composé	Résultat
5	phényl) urée	active
	1-(2-fluorobenzyl)-1-(2-méthoxybenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	active
	1-(n-butyl)-1-(4-hexyloxybenzyl)-3-(2,4,6-triméthylphényl) urée	active
10	1-(n-butyl)-1-(4-heptyloxybenzyl)-3-(2,4,6-triméthylphényl) urée	active
	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	active
	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,6-triméthylphényl) urée	active
15	thylphényl) urée	active
	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-n-butylphényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	active
20	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-1-(4-butoxybenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-1-(4-butoxybenzyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl) urée	active
25	triméthylphényl) urée	active
	1-benzyl-1-(4-butoxybenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	active
	1-benzyl-1-(4-butoxybenzyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl) urée	active
30	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl) urée	active
	1-benzyl-1-(2-phényl-1-(4-benzyloxyphényl)-éthyl)-3-(2,4,6-triméthylphényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl) urée	active

TABLEAU II (suite)

	Composé	Résultat
5	1-(n-heptyl)-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-dichlorophényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl) urée	active
10	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl) urée	active
	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-dichlorophényl) urée	active
	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl) urée	active
15	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(3-trifluorométhylphényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-dichlorophényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl) urée	active
20	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl) urée	active
	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-méthyl-4-chlorophényl) urée	active
25	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-difluorophényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-méthyl-4-chlorophényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-1-(2-furyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl) urée	active
30	1-(n-heptyl)-1-(2-furyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-méthyl-4-chlorophényl) urée	active
35	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-	

TABLEAU II (suite)

	Composé	Résultat
5	difluorophényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-éthoxycarbonylphényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-méthylphényl) urée	active
10	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(3-méthylphényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3-(2-méthyl-4-chlorophényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3-(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl) urée	active
15	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3-(2,4-dichlorophényl) urée	active
20	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3-(2,4-difluorophényl) urée	active
	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3-(3-trifluorométhylphényl) urée	active
	1-benzyl-1-(2-phényl-1-(4-benzyloxyphényl)-éthyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl) urée	active
25	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl) urée	active
	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2,4-dichlorophényl) urée	active
30	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2,4,5-trichlorophényl) urée	active
	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2,4-difluorophényl) urée	active
	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2-méthyl-4-chlorophényl) urée	active
35		

TABLEAU II (suite)

	Composé	Résultat
5	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtylméthyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl)urée	active
	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtylméthyl)-3-(2-méthyl-4-chlorophényl)urée	active
	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtylméthyl)-3-(2,4-difluorophényl)urée	active
10	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtylméthyl)-3-(3-trifluorométhylphényl)urée	active
	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtylméthyl)-3-(2,4,5-trichlorophényl)urée	active
15	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4,5-trichlorophényl)urée	active
	1-benzyl-1-(2-phényl-1-(4-benzyloxyphényl)-éthyl)-3-(2,4-difluorophényl)urée	active
	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-difluorophényl)urée	active
20	1-benzyl-1-(2-phényl-1-(4-benzyloxyphényl)-éthyl)-3-(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl)urée	active
	1-benzyl-1-(2-phényl-1-(4-benzyloxyphényl)-éthyl)-3-(2-méthyl-4-chlorophényl)urée	active
25	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtylméthyl)-3-(2,4-dichlorophényl)urée	active

Les essais mentionnés ou figurant dans les tableaux I et II inclusivement ont été réellement effectués et leurs résultats ont été réellement obtenus ou déduits.

- 30 L'inhibition de l'absorption du cholestérol a également été déterminée par alimentation de rats mâles Sprague-Dawley pesant 150-170 g avec un aliment à 1 % de cholestérol et 0,5 % d'acide cholique pendant 2 semaines. L'aliment contenait également les composés étudiés à des
- 35 doses comprises entre 0,01 % et 0,1 % de l'aliment. Après

- que les rats aient reçu l'aliment d'essai pendant 9 jours, chaque rat a reçu par gavage un mélange homogénéisé avec des ultra-sons de [4-¹⁴C] cholestérol (6 Ci), 0,2 ml de trioléine, 10 mg d'acide cholique, 20 mg de
- 5 cholestérol et 2 mg du composé étudié dans 0,8 ml de lait en poudre écrémé à 10 %. Les fèces ont été recueillies pendant chaque période de 24 heures des 5 jours restants pendant lesquels les rats ont été maintenus à un aliment à 1 % de cholestérol, 0,5 % d'acide cholique
- 10 et le composé étudié. Les ¹⁴C-stérols neutres fécaux ont été extraits par l'éther de pétrole des fèces saponifiées selon la méthode de Grundy, S.M. et coll., J. Lipid Res., 6, 397 (1965) et comptés avec un compteur à scintillation. Les stérols acides (acides biliaires) ont été extraits
- 15 par acidification des fèces saponifiées, extraction dans un mélange 2/1 de chloroforme et de méthanol et comptage de la phase chloroformique dans un compteur à scintillation. Cette technique réalise une extraction totale de la radio-activité des fèces saponifiées (98-100 %).
- 20 La radio-activité du foie et des surrénales a été déterminée par saponification et extraction dans l'éther de pétrole et comptage selon des techniques de scintillation. Le cholestérol total dans le foie et les surrénales a été déterminé selon la méthode colorimétrique de Zlatkis, A. et coll., J. Lab. Clin. Med., 41, 486
- 25 (1953) sur l'extrait tissulaire dans un solvant organique après saponification, préparé selon la méthode de Trinder, P., Analyst, 77, 321 (1952). Le cholestérol et les triglycérides du sérum ont été dosés par voie enzymatique selon
- 30 la méthode d'Allain, C. C., et coll., Clin. Chem. 20, 470 (1974) avec un Centrifichem 400 Analyzer. Le ¹⁴C-cholestérol du sérum a été déterminé par comptage direct par scintillation.
- L'effet d'un composé étudié sur l'absorption du
- 35 cholestérol a été déterminé par :

1. L'accroissement des ^{14}C -stérols neutres excrétés.

2. La diminution des ^{14}C -stérols acides excrétés.

5 3. La diminution du ^{14}C -cholestérol ou des esters de ^{14}C -cholestéryle dans le foie.

4. La diminution du ^{14}C -cholestérol ou des esters de ^{14}C -cholestéryle dans le sérum.

10 Un composé est considéré comme actif dans l'inhibition de l'absorption du cholestérol s'il satisfait au moins aux deux premiers critères.

Les résultats de cet essai sur des composés typiques de l'invention figurent dans le tableau III.

TABLEAU III

Composé	Résultat
1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	active
1,1-dibenzyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	active

20 Les essais mentionnés ou figurant dans le tableau II ont été réellement effectués et leurs résultats ont été réellement obtenus ou déduits.

Lorsqu'on emploie les composés pour l'application ci-dessus, on peut les combiner à un ou plusieurs véhicules acceptables en pharmacie, par exemple des solvants, des diluants et similaires, et on peut les administrer par voie orale sous des formes telles que des comprimés, des capsules, des poudres dispersibles, des granules, des suspensions contenant par exemple environ 30 0,5 % à 5 % d'agent de mise en suspension, des sirops contenant par exemple environ 10 % à 50 % de sucre et des élixirs contenant par exemple environ 20 % à 50 % d'éthanol, et similaires, ou par voie parentérale sous forme de solutions ou suspensions injectables stériles 35 contenant environ 0,5 % à 5 % d'agent de suspension dans

un milieu isotonique. Ces préparations pharmaceutiques peuvent contenir par exemple environ 0,5 % à environ 90 % d'ingrédient actif en combinaison avec le véhicule, et plus généralement entre 5 % et 60 % en poids.

- 5 La posologie anti-athéroscléreuse efficace de l'ingrédient actif employé peut varier selon le composé particulier employé, le mode d'administration et la gravité de l'état à traiter. Cependant, en général, on obtient des résultats satisfaisants lorsqu'on administre
- 10 les composés de l'invention à une dose journalière d'environ 2 mg à environ 500 mg/kg de poids corporel de l'animal, de préférence en prises divisées 2 à 4 fois par jour ou sous une forme à libération lente. Pour la plupart des gros mammifères, la posologie journalière totale
- 15 le est comprise entre environ 100 mg et environ 5000 mg, de préférence entre environ 100 mg et 2000 mg. Les formes d'administration convenant à l'emploi interne comprennent environ 25 mg à 500 mg de composé actif, en mélange intime avec un véhicule solide ou liquide pharmaceutiquement
- 20 acceptable. Cette posologie peut être ajustée pour fournir la réponse thérapeutique optimale. Par exemple, on peut administrer chaque jour plusieurs prises divisées ou réduire proportionnellement la dose selon les exigences de la situation thérapeutique. Un avantage pratique
- 25 important est que ces composés actifs peuvent être administrés par voie orale, de même que par les voies intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée si nécessaire. Les véhicules solides comprennent l'amidon, le lactose, le phosphate dicalcique, la cellulose microcristalline,
- 30 le saccharose et le kaolin, tandis que les véhicules liquides comprennent l'eau stérile, les polyéthylèneglycols, les agents tensio-actifs non ioniques et les huiles comestibles telles que les huiles de maïs, d'arachide et de sésame, selon la nature de l'ingrédient actif et la
- 35 forme particulière d'administration désirée. On peut de

façon avantageuse incorporer les adjuvants habituellement employés dans la préparation des compositions pharmaceutiques tels que les agents d'aromatisation, les agents colorants, les agents conservateurs et les anti-oxydants, par exemple la vitamine E, l'acide ascorbique, l'hydroxytoluène butylé et l'hydroxyanisole butylé.

Les compositions pharmaceutiques que l'on préfère pour la facilité de la préparation et de l'administration sont les compositions solides, en particulier les comprimés et les capsules à contenu solide ou liquide. On préfère l'administration orale des composés.

Ces composés actifs peuvent également être administrés par voie parentérale ou intrapéritonéale. On peut préparer des solutions ou suspensions de ces composés actifs sous forme d'une base libre ou d'un sel acceptable en pharmacologie dans de l'eau mélangée de façon appropriée avec un agent tensio-actif tel que l'hydroxypropylcellulose. On peut également préparer des dispersions dans le glycérol, les polyéthylèneglycols liquides et leurs mélanges dans des huiles. Dans les conditions habituelles de stockage et d'emploi, ces préparations contiennent un conservateur pour éviter le développement de micro-organismes.

Les formes pharmaceutiques convenant à l'emploi par injection comprennent les solutions aux dispersions aqueuses stériles et les poudres stériles pour la préparation extemporanée de solutions ou dispersions injectables stériles. Dans tous les cas, la forme doit être stérile et suffisamment fluide pour être facilement employée avec une seringue. Elle doit être stable dans les conditions de fabrication et de stockage et elle doit être protégée contre la contamination par des micro-organismes tels que les bactéries et les champignons. Le véhicule peut être un solvant ou un milieu de dispersion contenant par exemple de l'eau, de l'éthanol, un polyol (par exemple

le glycérol, le propylèneglycol et un polyéthylèneglycol liquide), leurs mélanges appropriés et les huiles végétales.

La préparation de composés caractéristiques de l'invention est illustrée par les exemples suivants.

Exemple 1.

1-benzyl-1-(n-butyl)-3,3-diphénylurée.

On agite à 0°C une solution de 20,0 g de phosgène dans 100 ml de toluène tandis qu'on ajoute en 15 minutes une solution de 32,6 g de N-benzyl-n-butylamine dans 50 ml de toluène. On filtre le mélange et on évapore le filtrat. On soumet le résidu à une évaporation par distillation à 105°C sous pression réduite (250-350 µm Hg) pour obtenir le chlorure de N-benzyl-N-(n-butyl)carbamyle sous forme d'un liquide incolore.

On ajoute en une heure une solution de 3,89 g de diphénylamine dans 25 ml de diméthylacétamide à un mélange agité de 5,19 g de chlorure de N-benzyl-N-(n-butyl)carbamyle, 0,685 g d'hydruure de sodium et 65 ml de diméthylacétamide sous une atmosphère d'azote à 45-50°C. On agite le mélange pendant 2 heures à 50°C puis on le verse dans de l'eau. On extrait le mélange avec du chlorure de méthylène et on évapore l'extrait. On purifie le résidu par chromatographie en utilisant du gel de silice comme adsorbant et un mélange d'acétone et d'hexane comme éluant. Après évaporation de l'éluant, on évapore le résidu par distillation à 165°C sous pression réduite (20 KPa) pour obtenir la 1-benzyl-1-(n-butyl)-3,3-diphénylurée sous forme d'un liquide visqueux incolore limpide.

Exemple 2.

1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chlorophényl)-3-phénylurée.

On ajoute une solution de 5,09 g de N-phényl-3-chloroaniline dans 20 ml de toluène à une solution de 4,70 g de phosgène et 3,64 g de N,N-diméthylaniline dans 55 ml de toluène et on chauffe le mélange à 40°C, puis on

- l'agite en le refroidissant à la température ordinaire pendant 45 minutes. On extrait le mélange par l'eau, on sépare la couche organique et on évapore environ à la moitié du volume. On ajoute à cette solution 100 ml de
- 5 toluène puis 9,80 g de N-benzyl-n-butylamine. On agite le mélange obtenu à reflux pendant 30 minutes puis on lave avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique 1N et une solution saturée de bicarbonate de sodium. On sépare la
- 10 couche organique, on sèche sur sulfate de sodium, on décolore en utilisant du charbon activé et on évapore. On évapore le résidu par évaporation à 185-190°C sous pression réduite (14 KPa) pour obtenir la 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chlorophényl)-3-phénylurée sous forme d'un liquide visqueux jaune pâle.
- 15 On prépare les composés du tableau IV à partir des amines appropriées en utilisant le phosgène ou le thiophosgène selon les procédés des exemples 1 et 2.

TABLEAU IV

20	Ex.	Composé	Point de fusion
	3	1,3-dibenzyl-1-(n-butyl)-3-phénylurée	huile jaune
25	4	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2-naphtyl)-3-phénylurée	huile orange
	5	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-méthylphényl)-3-phénylurée	huile
	6	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(4-isopropylphényl)-3-phénylurée	huile ambrée
30	7	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-méthoxyphényl)-3-phénylurée	huile ambrée
	8	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chlorophényl)-3-(2-naphtyl)urée	huile jaune
35	9	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(1-naphtyl)-3-phénylurée	huile ambrée

TABLEAU IV (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	10 1-benzyl-1-(n-butyl)-3,3-dibenzylurée	huile jaune
	11 1-benzyl-1-(n-butyl)-3,3-di(2-naphtyl)urée	huile ambrée
	12 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-benzyl-3-(4-chlorophényl)urée	huile
10	13 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-benzyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
	14 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-benzyl-3-(2,4-dichlorophényl)urée	huile
15	15 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-nitrobenzyl)-3-(3,5-diméthoxyphényl)-urée	huile
	16 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-diméthylbenzyl)-3-(2,4-diphényl)-urée	huile
20	17 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-dichlorobenzyl)-3-(2,4-dichlorophényl)urée	huile
	18 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2-chlorobenzyl)-3-(2-chlorophényl)urée	huile
25	19 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(4-méthylphényl)-3-(4-méthylbenzyl)urée	huile
	20 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-diméthylbenzyl)-3-(2,4-dichlorophényl)urée	huile
30	21 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-dichlorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
	22 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chloro-4-méthylbenzyl)-3-(4-méthylphé-	
35		

TABLEAU IV (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion	
5	nyl)urée	huile	
23	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-diméthylbenzyl)-3-phénylurée	huile	
24	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-[3,5-di(trifluorométhyl)benzyl]-3-phénylurée	huile	
10	25	picrate de 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-aminobenzyl)-3-(3,5-diméthoxyphényl)urée	156-158°C
15	26	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-benzyl-3-(3-aminophényl)urée	96-98°C
	27	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-benzyl-3-(2,4,6-triméthylphényl)urée	63-69°C
	28	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-benzyl-3-(3-nitrophényl)urée	huile jaune
20	29	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-benzyl-3-(3-acétamidophényl)urée	huile

Exemple 30.N-(2,4-diméthylbenzylidène)-2,4-dichloro-aniline.

On agite à reflux en retenant l'humidité avec un piège de Dean-Stark un mélange de 26,8 g de 2,4-diméthylbenzaldéhyde, 32,4 g de 2,4-dichloro-aniline, 0,20 g d'acide p-toluènesulfonique et 150 ml de toluène. L'évaporation du mélange fournit un solide qu'on recristallise dans l'éthanol pour obtenir la N-(2,4-diméthylbenzylidène)-2,4-dichloro-aniline, pF 102-106°C.

Des anilines préparées selon le procédé de l'exemple 30 figurent dans le tableau V.

TABLEAU V

Ex.	Composé	Point de fusion
5	31 N-benzylidène-2,4,6-triméthyl-aniline	huile jaune
	32 N-benzylidène-2,4-dichloro-aniline	60-63°C
	33 N-(4-méthylbenzylidène)-3-chloro-4-méthylaniline	86-89°C
10	34 N-(2,4-diméthylbenzylidène)-2,4-diméthylaniline	118-121°C
	35 N-(2,4-dichlorobenzylidène)-2,4-diméthylaniline	105-107°C
	36 N-(3-nitrobenzylidène)-3,5-diméthoxyaniline	113-116°C
15	37 N-benzylidène-4-chloro-aniline	60-62°C
	38 N-benzylidène-2,4-diméthylaniline	huile
	39 N-(2,4-dichlorobenzylidène)-2,4-dichloro-aniline	134-139°C
20	40 N-(2-chlorobenzylidène)-2-chloro-aniline	111-117°C
	41 N-(4-méthylbenzylidène)-4-méthylaniline	90-93°C
	42 N-benzylidène-3,5-di(trifluorométhyl)aniline	huile jaune
25	43 N-(4-benzyloxybenzylidène)-4-éthoxycarbonylaniline	140-142°C
	44 N-benzylidène-3-nitro-aniline	69-72°C

Exemple 45.

30 N-(2,4-diméthylbenzyl)-2,4-dichloro-aniline.

On agite à reflux pendant une heure un mélange de 13,9 g de N-(2,4-diméthylbenzylidène)-2,4-dichloro-aniline, 1,89 g de borohydrure de sodium et 150 ml d'éthanol, on laisse refroidir et on verse dans de l'eau. On
 35 recristallise dans l'éthanol pour obtenir la N-(2,4-dimé-

thylbenzyl)-2,4-dichloro-aniline, pF 88-90°C.

Des anilines préparées selon le procédé de l'exemple 45 figurent dans le tableau VI.

TABLEAU VI

Ex.	Composé	Point de fusion
46	N-benzyl-2,4,6-triméthylaniline	huile
47	N-benzyl-2,4-dichloro-aniline	huile
10 48	N-(4-méthylbenzyl)-3-chloro-4-méthylaniline	huile
49	N-(2,4-diméthylbenzyl)-2,4-diméthylaniline	72-74°C
50	N-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-diméthylaniline	70-72°C
15 51	N-(3-nitrobenzyl)-3,5-diméthoxy-aniline	huile ambrée
52	N-benzyl-4-chloro-aniline	48-49°C
53	N-benzyl-2,4-diméthylaniline	28-33°C
20 54	N-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dichloro-aniline	84-86°C
55	N-(2-chlorobenzyl)-2-chloro-aniline	41-44°C
56	N-(4-méthylbenzyl)-4-méthylaniline	50-54°C
25 57	N-benzyl-3,5-di(trifluorométhyl)-aniline	huile
58	N-(4-benzyloxybenzyl)-4-éthoxycarbonylaniline	147-150°C
59	N-benzyl-3-nitro-aniline	106-108°C

30 Exemple 60.

1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée.

On ajoute une solution de 4,89 g d'isocyanate de 2,4-diméthylphényle dans 100 ml d'hexane à une solution de 4,41 g de N-benzyl-n-butylamine dans 150 ml d'he-

35 xane et on agite la solution à température ordinaire

pendant 2 heures puis on évapore. On recristallise le solide résiduel dans le pentane pour obtenir la 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée, pF 70-71°C.

On prépare les composés du tableau VII à partir des isocyanates d'aryle ou des isothiocyanates d'aryle et des amines secondaires appropriés selon le procédé de l'exemple 60.

TABLEAU VII

10	Ex.	Composé	Point de fusion
	61	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2-méthylphényl)urée	48-53°C
	62	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-méthylphényl)urée	91-92°C
15	63	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(4-méthylphényl)urée	102-103°C
	64	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,3-diméthylphényl)urée	77-78°C
20	65	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,5-diméthylphényl)urée	87-89°C
	66	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,6-diméthylphényl)urée	125-126°C
	67	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,4-diméthylphényl)urée	94-95°C
25	68	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,5-diméthylphényl)urée	108-109°C
	69	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4,6-triméthylphényl)urée	141-144°C
30	70	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,4,5-triméthoxyphényl)urée	144-145°C
	71	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,4-dichlorophényl)urée	102-105°C
	72	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,5-dichlorophényl)urée	100-103°C
35			

TABLEAU VII (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	73 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-tri-fluorométhylphényl)urée	86-87°C
	74 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chloro-2-méthoxyphényl)urée	52-54°C
	75 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(5-chloro-4-méthoxyphényl)urée	61-63°C
10	76 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chloro-4-méthylphényl)urée	huile jaune
	77 1-benzyl-1-(1,2-diphényléthyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	157-158°C
15	78 1-benzyl-1-[1-(3-méthoxyphényl)-2-phényléthyl]-3-(2,4-diméthylphényl)urée	124-126°C
	79 1-benzyl-1-[1-(4-benzyloxyphényl)-2-phényl]-3-(2,4-diméthylphényl)-urée	140-141°C
20	80 1-benzyl-1-[1-(3-méthoxyphényl)-2-phényléthyl]-3-(3-trifluorométhylphényl)urée	125-126°C
	81 1-benzyl-1-(n-pentyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
25	82 1-benzyl-1-(n-hexyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
	83 1-benzyl-1-(n-octyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
30	84 1-benzyl-1-(n-undécyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
	85 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-phényl)-thio-urée	83-85°C
	86 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chloro-2-méthoxyphényl)urée	52-54°C
35		

TABLEAU VII (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	87 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(5-chloro-2-méthoxyphényl) urée	161-163°C
	88 1-(n-butyl)-1-(2-fluorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	76-77°C
	89 1-(n-butyl)-1-(4-fluorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	78-79°C
10	90 1-(n-butyl)-1-(2-chlorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	101-102°C
	91 1-(n-butyl)-1-(2,6-dichlorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	145-146°C
15	92 1-(4-bromobenzyl)-1-(n-butyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	61-63°C
	93 1-(n-butyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	60-62°C
	94 1-(n-butyl)-1-(4-méthylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	huile
20	95 1-(n-butyl)-1-(4-tert-butylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	28-31°C
	96 1-(n-butyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	huile
25	97 1-(n-butyl)-1-(4-méthoxybenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	huile
	98 1-(n-butyl)-1-(3,4-méthylène-dioxybenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	huile
30	99 1-(n-butyl)-1-(4-trifluorométhylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	huile
	100 1-(n-butyl)-1-(4-phénylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	82-83°C
	101 1-(n-butyl)-1-(2-phényléthyl)-3-(2,4-diméthylphényl) urée	huile
35		

TABLEAU VII (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	102 1-(n-butyl)-1- γ 2-(4-fluorophényl)- éthyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
	103 1-(n-butyl)-1- γ 2-(4-chlorophényl)- éthyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
	104 1-(n-butyl)-1- γ 2-(3-méthoxyphényl)- éthyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
10	105 1-(n-butyl)-1-(3-phénylpropyl)-3- (2,4-diméthylphényl)urée	huile
	106 1-(n-butyl)-1- γ 4-(n-pentyl)benzyl-3- (2,4-diméthylphényl)urée	65-67°C
15	107 1-(n-butyl)-1- γ 4-(n-hexyl)benzyl-3- (2,4-diméthylphényl)urée	huile
	108 1-(n-butyl)-1-(3-chlorobenzyl)-3- (2,4-diméthylphényl)urée	huile
	109 1-(n-butyl)-1- γ 4-(n-butoxy)ben- zyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
20	110 1-(n-butyl)-1- γ 4-(n-pentyloxy)- benzyl-3-(2,4-diméthylphényl)- urée	huile
	111 1-(n-butyl)-1- γ 4-(n-hexyloxy)ben- zyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
25	112 1-(n-butyl)-1- γ 4-(n-heptyloxy)- benzyl-3-(2,4-diméthylphényl)- urée	huile
	113 1-(n-butyl)-1-(4-nitrobenzyl)-3- (2,4-diméthylphényl)urée	huile
30	114 1-(n-butyl)-1- γ 2-(2-méthylphényl)- éthyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	102-103°C
	115 1-(n-butyl)-1- γ 2-(3-méthylphényl)- éthyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
35	116 1-(n-butyl)-1- γ 2-(4-méthylphényl)-	

TABLEAU VII (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	éthyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
117	1-(n-butyl)-1-2-(4-méthoxyphényl)-éthyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
118	1-(n-butyl)-1-2-(3-fluorophényl)-éthyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
10 119	1-(n-butyl)-1-2-(2-chlorophényl)-éthyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
120	1-(n-butyl)-1-2-(3-chlorophényl)-éthyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
121	1-(n-butyl)-1-2-(3-bromophényl)-éthyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
15 122	1-(n-butyl)-1-2-(3,4-méthylène-dioxyphényl)éthyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
123	1-(n-butyl)-1-(2-adamantyléthyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	134-135°C
20 124	1-(n-butyl)-1-(cyclohexylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	112-113°C
125	1-(n-butyl)-1-di-(4-chlorophényl)méthyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	145-147°C
25 126	1-(n-butyl)-1-(3,4-dichlorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	120-121°C
127	1-(n-butyl)-1-(3-trifluorométhylbenzyl)-1-(4-fluorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	114-115°C
30 128	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtylméthyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	134-136°C
129	1-(4-méthoxybenzyl)-2-(4-dichlorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	124-126°C
35 130	1-(3-chlorobenzyl)-1-(4-méthoxy-	

TABLEAU VII (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	benzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	108-109°C
131	1-(4-phénylbenzyl)-1-(3,4-dichloro- benzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	103-105°C
132	1-(4-fluorobenzyl)-1-(4-méthylben- zyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	128-130°C
10	133 1-(4-chlorobenzyl)-1-(3,4-dimétho- xybenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)- urée	94-96°C
	134 1-(4-fluorobenzyl)-1-(3,4-diméthyl- lènedioxybenzyl)-3-(2,4-diméthyl- phényl)urée	122-124°C
15	135 1-(n-butyl)-1-(4-méthylthiobenzyl)- 3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
	136 1-(2,4-dichlorobenzyl)-1-(4-mé- thylthiobenzyl)-3-(2,4-diméthyl- phényl)urée	124-125°C
20	137 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-diméthoxyphényl)éthyl- 1-(3,4-méthylènedioxybenzyl)-3- (2,4-diméthylphényl)urée	huile
	138 1- $\sqrt{2}$ -(2-méthylphényl)éthyl-1- (2,4-dichlorobenzyl)-3-(2,4- diméthylphényl)urée	120-122°C
25	139 1- $\sqrt{2}$ -(4-méthylphényl)éthyl- (4-chlorobenzyl)-3-(2,4-diméthyl- phényl)urée	huile
30	140 1- $\sqrt{2}$ -(4-éthoxyphényl)éthyl- (2-chlorobenzyl)-3-(2,4-diméthyl- phényl)urée	huile
	141 1- $\sqrt{2}$ -(3-fluorophényl)éthyl-1- (3-méthoxybenzyl)-3-(2,4-diméthyl- phényl)urée	94-95°C
35		

TABLEAU VII (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	142 1- γ -(3-méthoxyphényl)éthyl-1-(2-chlorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	73-74°C
	143 1-(3,3-diphénylpropyl)-1-(4-fluorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)-urée	109-110°C
10	144 1-(n-butyl)-1-(3,3-diphénylpropyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	94-95°C
	145 1-(n-butyl)-1-(4-cyclohexylbutyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
15	146 1- γ -(3,4-diméthoxyphényl)éthyl-1-(3-chloro-4-méthylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	gomme
	147 1- γ -(2-méthylphényl)éthyl-1-(4-bromobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	126-127°C
20	148 1- γ -(3-trifluorométhylphényl)-éthyl-1-(2-chlorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	115-117°C
	149 1-(2-fluorobenzyl)-1-(2-méthoxybenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	96-98°C
25	150 1- γ -(3,4-diméthoxyphényl)éthyl-1-(4-fluorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	gomme
	151 1- γ -(4-éthoxyphényl)éthyl-1-(2,4-diméthylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	gomme
30	152 1- γ -(3-méthylphényl)éthyl-1-(3-nitrobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	99-101°C
35	153 1- γ -(2,5-diméthoxyphényl)éthyl-	

TABLEAU VII (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	1-(3-chlorobenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	86-88°C
154	1-(n-butyl)-1-(2-méthyl-2,2-diphényl)éthyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	159-160°C
10 155	1-(n-butyl)-1-(4-hexyloxybenzyl)-3-(2,4,6-triméthylphényl)urée	90-91°C
156	1-(n-butyl)-1-(4-heptyloxybenzyl)-3-(2,4,6-triméthylphényl)urée	86-87°C
157	1-(n-butyl)-1-benzyl-3-(4-trifluoro-acétylamino-3,5-dichloro-phényl)urée	173-175°C
15 158	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
159	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,6-triméthylphényl)urée	huile
20 160	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-n-butylphényl)urée	huile jaune
161	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-phénoxyphényl)urée	79-80°C
25 162	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile jaune
163	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl)urée	huile jaune
164	1-benzyl-1-[2-phényl-1-(4-benzyl-oxyphényl)éthyl]-3-(2,4,5-triméthylphényl)urée	157-158°C
30 165	1-(n-heptyl)-1-(4-butyloxybenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
166	1-(n-heptyl)-1-(4-butyloxybenzyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl)urée	huile jaune
35		

TABLEAU VII (suite)

Ex..	Composé	Point de fusion
5	167 1-benzyl-1-(4-butoxybenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	solide
	168 1-benzyl-1-(4-butoxybenzyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl)urée	solide
10	169 1-(9-octadécényl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile jaune
	170 1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl)urée	huile jaune
	171 1-(9-octadécényl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-triméthylphényl)urée	huile jaune
15	172 1-benzyl-1-[2-phényl-1-(4-benzyl-oxyphényl)éthyl]-3-(2,4,6-triméthylphényl)urée	140-141°C
20	173 1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl)urée	63-64°C
	174 1-(n-heptyl)-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-dichlorophényl)urée	gomme
	175 1-(n-heptyl)-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl)urée	gomme
25	176 1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl)urée	91-93°C
	177 1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-dichlorophényl)urée	gomme
30	178 1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl)urée	gomme
	179 1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(3-trifluorométhylphényl)urée	gomme
35	180 1-(n-benzyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-	

TABLEAU VII (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	3-(3-trifluorométhylphényl)urée	gomme
181	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)- 3-(2,4-dichlorophényl)urée	gomme
182	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)- 3-(2-trifluorométhyl-4-chloro- phényl)urée	gomme
10	183 1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)- 3-(2,4,6-trichlorophényl)urée	gomme
	184 1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)- 3-(3-trifluorométhylphényl)urée	gomme
15	185 1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)- 3-(2,4,5-trichlorophényl)urée	gomme
	186 1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3- (2-méthyl-4-chlorophényl)urée	107-108°C
	187 1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)- 3-(2,4-difluorophényl)urée	gomme
20	188 1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)- 3-(2-méthyl-4-chlorophényl)urée	gomme
	189 1-(n-heptyl)-1-(2-furyl)-3-(2,4,5- triméthylphényl)urée	65-67°C
25	190 1-(n-heptyl)-1-(2-furyl)-3-(2,4,6- trichlorophényl)urée	huile jaune
	191 1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)- 3-(2-méthyl-4-chlorophényl)urée	huile
	192 1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)- 3-(2,4-difluorophényl)urée	huile
30	193 1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)- 3-(4-éthoxycarbonylphényl)urée	65-66°C
	194 1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)- 3-(2-méthylphényl)urée	huile
35	195 1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-	

TABLEAU VII (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	3-(3-méthylphényl)urée	huile
196	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)- 3-(4-carboxyphényl)urée	147-149°C
197	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3- (2-méthyl-4-chlorophényl)urée	gomme
10 198	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3- (2,4,5-trichlorophényl)urée	gomme
199	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3- (2-trifluorométhyl-4-chlorophé- nyl)urée	gomme
15 200	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3- (2,4-diméthylphényl)urée	gomme
201	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3- (2,4-dichlorophényl)urée	gomme
202	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3- (2,4-difluorophényl)urée	gomme
20 203	1-(n-heptyl)-1-(2-phényléthyl)-3- (3-trifluorométhylphényl)urée	gomme
204	1-benzyl-1-[2-phényl-1-(4-benzyl- oxyphényl)éthyl]-3-(2,4,6-tri- chlorophényl)urée	131-133°C
25 205	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pen- tyloxybenzyl)-3-(2,4,6-trichloro- phényl)urée	huile
206	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pen- tyloxybenzyl)-3-(2,4-dichloro- phényl)urée	huile
30 207	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pen- tyloxybenzyl)-3-(2,4,5-trichloro- phényl)urée	huile
35 208	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pen-	

TABLEAU VII (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	tyloxybenzyl)-3-(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl)urée	huile
209	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyl-oxybenzyl)-3-(3-trifluorométhyl-phényl)urée	huile
10	210 1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyl-oxybenzyl)-3-(2,4-difluorophényl)-urée	huile
	211 1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyl-oxybenzyl)-3-(2-méthyl-4-chloro-phényl)urée	huile
15	212 1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtyl-méthyl)-3-(2,4,6-trichlorophényl)-urée	157-159°C
	213 1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtyl-méthyl)-3-(2-méthyl-4-chlorophé-nyl)urée	168-169°C
20	214 1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtyl-méthyl)-3-(2,4-difluorophényl)-urée	122-124°C
25	215 1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtyl-méthyl)-3-(3-trifluorométhylphé-nyl)urée	127-129°C
	216 1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtyl-méthyl)-3-(2,4,5-trichlorophényl)-urée	110-113°C
30	217 1-benzyl-1-(2-phényl-1-(4-benzyl-oxyphényl)éthyl)-3-(2,4,5-tri-chlorophényl)urée	142-145°C
	218 1-benzyl-1-(4-n-butyloxybenzyl)-3-(2,4,5-trichlorophényl)urée	huile
35		

TABLEAU VII (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	219 1-benzyl-1- β -2-phényl-1-(4-benzyl-oxyphényl)éthyl-3-(2,4-difluorophényl)urée	84-85°C
	220 1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-difluorophényl)urée	huile
10	221 1-benzyl-1- β -2-phényl-1-(4-benzyl-oxyphényl)éthyl-3-(2,4-difluorophényl)urée	126-128°C
	222 1-benzyl-1- β -2-phényl-1-(4-benzyl-oxyphényl)éthyl-3-(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl)urée	99-101°C
15	223 1-benzyl-1- β -2-phényl-1-(4-benzyl-oxyphényl)éthyl-3-(3-trifluorométhylphényl)urée	102-104°C
	224 1-benzyl-1- β -2-phényl-1-(4-benzyl-oxyphényl)éthyl-3-(2-méthyl-4-chlorophényl)urée	125-126°C
20	225 1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtyl-méthyl)-3-(2,4-dichlorophényl)-urée	96-98°C
25	226 1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naphtyl-méthyl)-3-(2-trifluorométhyl-4-chlorophényl)urée	Matière vitreuse jaune

Exemple 227.1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chlorophényl)urée.

- 30 On ajoute goutte à goutte une solution de 1,56g de chloroformiate de phényle dans 50 ml d'éther à une solution agitée de 2,55 g de 3-chloro-aniline dans 35 ml d'éther. On agite le mélange pendant une heure à la température ordinaire puis on filtre. On évapore le filtrat
- 35 et on cristallise le résidu dans l'hexane pour obtenir le

N-(3-chlorophényl) carbamate de phényle.

On ajoute une solution de 1,46 g de N-(3-chlorophényl) carbamate de phényle dans 15 ml de tétrahydrofuranne à une solution de 1,92 g de N-benzyl-n-butylamine dans 20 ml de tétrahydrofuranne et on agite le mélange à reflux pendant 24 heures. On dilue le mélange avec de l'hexane et on recueille le précipité par filtration. On recrystallise dans le pentane pour obtenir la 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chlorophényl)urée, p.f. 69-70°C.

10 Exemple 228.

1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(4-carboxyphényl)urée.

On traite une solution de 5,30 g de 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(4-éthoxycarbonylphényl)urée dans 100 ml d'éthanol avec 25 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 1N, on agite à reflux pendant 16 heures, on laisse refroidir, on acidifie avec de l'acide chlorhydrique 1N et on filtre. On recrystallise le solide dans l'éthanol pour obtenir la 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(4-carboxyphényl)urée sous forme d'un solide blanc.

20 Exemple 229.

1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2-hydroxy-3-chlorophényl)urée.

On agite à la température ambiante pendant 3 jours une solution de 1,73 g de 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2-méthoxy-3-chlorophényl)urée et 1,00 ml de tribromure de bore dans 40 ml de chlorure de méthylène et on dilue avec de l'eau. On sépare la couche organique, on sèche et on évapore. On cristallise le résidu dans l'hexane pour obtenir la 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2-hydroxy-3-chlorophényl)urée, p.f. 59-62°C.

30 Exemple 230.

N-(2-chlorobenzyl)-3-méthoxyphénylacétamide.

On agite à reflux pendant 18 heures en retenant l'humidité avec un piège de Dean-Stark un mélange de 12,5 g d'acide 3-méthoxyphénylacétique, 21,2 g de 2-chlorobenzylamine, 15,1 g de triéthylamine, 19,3 ml d'éthérat

de trifluorure de bore et 500 ml de toluène et on laisse refroidir. On extrait le mélange avec de l'hydroxyde de sodium aqueux, de l'acide chlorhydrique dilué et de l'eau. On évapore ensuite la solution organique restante et on cristallise le résidu dans l'hexane pour obtenir le N-(2-chlorobenzyl)-3-méthoxyphénylacétamide sous forme d'un solide jaune, p.f. 89-91°C.

Exemple 231.

N-(n-butyl)-2-chlorobenzylamine.

10 On ajoute une solution de 21,2 g de N-(n-butyl)-2-chlorobenzamide dans 100 ml de tétrahydrofurane en refroidissant à 200 ml de borane dans le tétrahydrofurane et on agite le mélange à reflux pendant 18 heures, on laisse refroidir et on traite avec de l'acide chlorhydrique 6N. On évapore le solvant et on soumet le résidu à un partage entre l'éther et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. On sépare la couche d'éther, on la sèche et on l'évapore. On distille le résidu pour obtenir la N-(n-butyl)-2-chlorobenzylamine sous forme d'un liquide incolore, p.e. 65-75°C/8 KPa.

Exemple 232.

1,1-dibenzyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée.

25 On ajoute une solution de 4,89 g d'isocyanate de 2,4-diméthylphényle dans 100 ml d'hexane à une solution de 5,32 g de dibenzylamine dans 150 ml d'hexane et on agite la solution à la température ordinaire pendant 2 heures, puis on évapore. On recristallise le solide résiduel dans le pentane pour obtenir la 1,1-dibenzyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée, p.f. 124-126°C.

30 On prépare les urées et thio-urées indiquées dans le tableau VIII à partir des isocyanates d'aryle ou des isothiocyanates d'aryle et des amines secondaires appropriées selon le procédé de l'exemple 60, ou on les obtient dans le commerce.

TABLEAU VIII

Ex.	Composé	Point de fusion
5	233 1,1-dibenzyl-3-(2-méthylphényl)-urée	solide blanc
	234 1,1-dibenzyl-3-(3-méthylphényl)-urée	126-128°C
	235 1,1-dibenzyl-3-(4-méthylphényl)-urée	170-172°C
10	236 1,1-dibenzyl-3-(4-n-butylphényl)-urée	104-106°C
	237 1,1-dibenzyl-3-(2,3-diméthylphényl)urée	solide blanc
15	238 1,1-dibenzyl-3-(2,5-diméthylphényl)urée	solide blanc
	239 1,1-dibenzyl-3-(2,6-diméthylphényl)urée	solide blanc
	240 1,1-dibenzyl-3-(3,4-diméthylphényl)urée	solide blanc
20	241 1,1-dibenzyl-3-(3,5-diméthylphényl)urée	solide jaune
	242 1,1-dibenzyl-3-(2,4,5-triméthylphényl)urée	141-142°C
25	243 1,1-dibenzyl-3-(2,4,6-triméthylphényl)urée	163-165°C
	244 1,1-dibenzyl-3-(4-méthoxyphényl)-urée	solide crème
	245 1,1-dibenzyl-3-(4-n-butoxyphényl)-urée	119-120°C
30	246 1,1-dibenzyl-3-(4-méthylthiophényl)urée	196-198°C
	247 1,1-dibenzyl-3-(2-chlorophényl)-urée	solide blanc
35	248 1,1-dibenzyl-3-(3-chlorophényl)-	

TABLEAU VIII (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	urée	solide blanc
249	1,1-dibenzyl-3-(4-chlorophényl)- urée	solide blanc
250	1,1-dibenzyl-3-(2-bromophényl)- urée	118-119°C
10 251	1,1-dibenzyl-3-(4-bromophényl)- urée	solide blanc
252	1,1-dibenzyl-3-(4-iodophényl) urée	233-235°C
253	1,1-dibenzyl-3-(2,3-dichlorophé- nyl) urée	solide blanc
15 254	1,1-dibenzyl-3-(2,4-dichlorophé- nyl) urée	solide blanc
255	1,1-dibenzyl-3-(2,5-dichlorophé- nyl) urée	solide blanc
256	1,1-dibenzyl-3-(3,5-dichlorophé- nyl) urée	144-145°C
20 257	1,1-dibenzyl-3-(3-trifluorométhyl- phényl) urée	solide crème
258	1,1-dibenzyl-3-(3-acétylphényl)- urée	124-127°C
25 259	1,1-dibenzyl-3-(4-éthoxycarbonyl- phényl) urée	91-93°C
260	1,1-dibenzyl-3-(4-phénoxyphényl)- urée	144-146°C
261	1,1-dibenzyl-3-(3-chloro-2-méthyl- phényl) urée	138-139°C
30 262	1,1-dibenzyl-3-(3-chloro-4-méthyl- phényl) urée	solide blanc
263	1,1-dibenzyl-3-(4-chloro-3-tri- fluorométhylphényl) urée	146-148°C
35 264	1,1-dibenzyl-3-(4-chloro-2-tri-	

TABLEAU VIII (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	fluorométhylphényl) urée	82-83°C
265	1,1-dibenzyl-3-(3-méthylphényl)-thio-urée	95-96°C
266	1,1-dibenzyl-3-(2,3-dibenzophényl) urée	solide blanc
10 267	1,1-dibenzyl-3-(5-chloro-2-méthylphényl) urée	solide blanc
268	1,1-dibenzyl-3-(3-méthoxyphényl)-urée	solide blanc
269	1,1-dibenzyl-3-(2-méthoxyphényl)-urée	solide crème
15 270	1,1-dibenzyl-3-(3-nitrophényl)-urée	solide jaune
271	1,1-dibenzyl-3-(2,5-diméthoxyphényl) urée	solide crème
20 272	1,1-dibenzyl-3-(2,6-dichlorophényl) urée	solide blanc
273	1,1-dibenzyl-3-(3,4-dichlorophényl) urée	solide blanc
274	1,1-dibenzyl-3-(4-chloro-2-méthylphényl) urée	solide blanc
25 275	1,1-dibenzyl-3-(2-méthoxy-5-méthylphényl) urée	solide blanc
276	1,1-dibenzyl-3-(6-chloro-2-méthylphényl) urée	solide blanc
30 277	1,1-dibenzyl-3-(6-éthyl-2-méthylphényl) urée	solide blanc
278	1,1-dibenzyl-3-(2,6-diéthylphényl) urée	solide blanc
279	1,1-dibenzyl-3-(2,6-diisopropylphényl) urée	solide blanc
35		

TABLEAU VIII (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	280 1,1-dibenzyl-3-(4-nitrophényl)urée	solide blanc
	281 1,1-dibenzyl-3-(4-éthoxyphényl)- urée	129-130°C
	282 1,1-dibenzyl-3-(2,5-difluorophé- nyl)urée	67-68°C
10	283 1,1-dibenzyl-3-(2,4-dibromophé- nyl)urée	107-108°C
	284 1,1-dibenzyl-3-(3-chloro-4-méthyl- phényl)thio-urée	109-110°C
	285 1,1-dibenzyl-3-(2,4-diméthylphé- nyl)thio-urée	159-161°C
15	286 1,1-dibenzyl-3-(3-trifluorométhyl- phényl)thio-urée	107-108°C
	287 1,1-dibenzyl-3-(4-éthoxycarbonyl- phényl)thio-urée	108-110°C
20	288 1,1-dibenzyl-3-(3,4-dibenzophé- nyl)urée	170-172°C
	289 1,1-dibenzyl-3-(2-trifluorométhyl- phényl)urée	111-114°C
	290 1,1-dibenzyl-3-(4-méthylphényl)- urée	solide blanc
25	291 1,1-dibenzyl-3-phénylurée	solide blanc

Exemple 292.1,1-dibenzyl-3-(3-bromophényl)urée.

On ajoute goutte à goutte une solution de 1,56g
 30 de chloroformiate de phényle dans 50 ml d'éther à une so-
 lution agitée de 3,44 g de 3-bromo-aniline dans 35 ml
 d'éther, on agite le mélange pendant une heure à la tem-
 pérature ordinaire puis on filtre. On évapore le filtrat
 et on cristallise le résidu dans l'hexane pour obtenir le
 35 N-(3-bromophényl)carbamate de phényle, p.f. 89-90°C.

On ajoute une solution de 1,46 g de N-(3-bromophényl)carbamate de phényle dans 15 ml de tétrahydrofurane à une solution de 2,32 g de dibenzylamine dans 20 ml de tétrahydrofurane, on dilue le mélange avec de l'hexane et on recueille le précipité par filtration. On recristallise dans le pentane pour obtenir la 1,1-dibenzyl-3-(3-bromophényl)urée, p.f. 102-103°C.

Exemple 293.

1,1-dibenzyl-3-(4-carboxyphényl)urée.

On traite une solution de 5,61 g de 1,1-dibenzyl-3-(4-éthoxycarbonylphényl)urée dans 100 ml d'éthanol avec 25 ml d'une solution aqueuse 1N d'hydroxyde de sodium; on agite à reflux pendant 16 heures, on laisse refroidir, on acidifie avec de l'acide chlorhydrique 1N et on filtre. On cristallise le solide dans l'éthanol pour obtenir la 1,1-dibenzyl-3-(4-carboxyphényl)urée sous forme d'un solide blanc, p.f. 210-214°C.

Exemple 294.

1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(phényl)urée.

On ajoute une solution de 4,89 g d'isocyanate de phényle dans 100 ml d'hexane à une solution de 4,41 g de N-benzyl-n-butylamine dans 150 ml d'hexane et on agite la solution à la température ordinaire pendant 2 heures puis on évapore. On recristallise le solide résiduel dans le pentane pour obtenir la 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(phényl)urée.

Exemple 295.

1,1-di-(n-butyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée.

On ajoute une solution de 4,89 g d'isocyanate de 2,4-diméthylphényle dans 100 ml d'hexane à une solution de 3,48 g de di(n-butyl)amine dans 150 ml d'hexane et on agite la solution à température ordinaire pendant 2 heures, puis on évapore. On recristallise le solide résiduel dans le pentane pour obtenir la 1,1-di(n-butyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée, p.f. 48-50°C.

On prépare les urées et thio-urées indiquées dans le tableau IX à partir des isocyanates d'aryle ou des isothiocyanates d'aryle et des amines secondaires appropriés selon le procédé de l'exemple 60, ou on les obtient dans le commerce.

TABLEAU IX

Ex.	Composé	Point de fusion
10.	296 1,1-di(n-butyl)-3-(2-méthylphényl)urée	huile jaune
	297 1,1-di(n-butyl)-3-(3-méthylphényl)urée	solide blanc
	298 1,1-di(n-butyl)-3-(4-méthylphényl)urée	90-91°C
15	299 1,1-di(n-butyl)-3-(4-isopropylphényl)urée	60-61,5°C
	300 1,1-di(n-butyl)-3-(4-n-butylphényl)urée	44-46°C
20	301 1,1-di(n-butyl)-3-(2,3-diméthylphényl)urée	solide blanc
	302 1,1-di(n-butyl)-3-(2,5-diméthylphényl)urée	solide blanc
	303 1,1-di(n-butyl)-3-(2,6-diméthylphényl)urée	131-134°C
25	304 1,1-di(n-butyl)-3-(3,4-diméthylphényl)urée	74-76°C
	305 1,1-di(n-butyl)-3-(3,5-diméthylphényl)urée	solide blanc
30	306 1,1-di(n-butyl)-3-(2,4,6-triméthylphényl)urée	119-120°C
	307 1,1-di(n-butyl)-3-(4-méthoxyphényl)urée	solide blanc
35	308 1,1-di(n-butyl)-3-(4-éthoxyphényl)-urée	59-60°C

TABLEAU IX (suite)

Ex.	Composé.	Point de fusion
5	309 1,1-di (n-butyl) -3-(3-méthylthio- phényl) urée	64,5-65,5°C
	310 1,1-di (n-butyl) -3-(2-chlorophé- nyl) urée	huile
10	311 1,1-di (n-butyl) -3-(3-chlorophé- nyl) urée	solide blanc
	312 1,1-di (n-butyl) -3-(4-fluorophé- nyl) urée	solide blanc
	313 1,1-di (n-butyl) -3-(4-iodophényl) - urée	113-114°C
15	314 1,1-di (n-butyl) -3-(2,3-dichloro- phényl) urée	huile
	315 1,1-di (n-butyl) -3-(2,4-dichloro- phényl) urée	huile
	316 1,1-di (n-butyl) -3-(3,5-dichloro- phényl) urée	80-81°C
20	317 1,1-di (n-butyl) -3-(2,3,5-trichlo- rophényl) urée	solide jaune
	318 1,1-di (n-butyl) -3-(3-acétylphé- nyl) urée	80-81°C
25	319 1,1-di (n-butyl) -3-(4-acétylphé- nyl) urée	94,5-95,5°C
	320 1,1-di (n-butyl) -3-(3-chloro-2- méthylphényl) urée	73-75°C
30	321 1,1-di (n-butyl) -3-(3-chloro-4- méthylphényl) urée	solide jaune
	322 1,1-di (n-butyl) -3-(3-chloro-4- fluorophényl) urée	80-81°C
	323 1,1-di (n-butyl) -3-(2-chloro-4- nitrophényl) urée	solide jaune
35	324 1,1-di (n-butyl) -3-(4-chloro-3-	

TABLEAU IX (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	trifluorométhylphényl)urée	84-85°C
325	1,1-di(sec-butyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	97-99°C
326	1,1-di(n-pentyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	45-46°C
10 327	1,1-di(n-isopentyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	66-68°C
328	1,1-di(n-hexyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
329	1,1-di(n-heptyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile jaune
15 330	1,1-di(n-octyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
331	1,1-di(n-undécyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile jaune
20 332	1,1-di(n-décyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile jaune
333	1,1-di(n-dodécyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile jaune
334	1,1-di(n-nonyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	huile
25 335	1,1-di(4-cyclohexyl-n-butyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	85-86°C
336	1,1-di(cyclopentyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	136-138°C
30 337	1,1-di(n-butyl)-3-(2,3-dibenzophényl)urée	solide blanc
338	1,1-di(n-butyl)-3-(4-chloro-2-méthylphényl)urée	solide blanc
339	1,1-dicyclohexyl-3-(2,4-diméthylphényl)urée	solide blanc
35		

TABLEAU IX (suite)

Ex.	Composé	Point de fusion
5	340 1,1-di(n-butyl)-3-(3-méthoxyphényl)urée	solide blanc
	341 1,1-di(n-butyl)-3-[(3,3-dibutyl)-urée-4-méthylphényl]urée	solide blanc
	342 1,1-di(isobutyl)-3-(2-chlorophényl)urée	solide blanc
10	343 1,1-di(isobutyl)-3-[(3,3-diisobutyl)urée-4-méthylphényl]urée	solide jaune brun
	344 1,1-di(isobutyl)-3-(2,5-diméthylphényl)urée	solide blanc
15	345 1,1-di(isobutyl)-3-(2,6-diméthylphényl)urée	solide blanc
	346 1,1-di(n-butyl)-3-(5-chloro-2-méthylphényl)urée	55-56°C
	347 1,1-di(3,5,5-triméthylhexyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	69-70°C
20	348 1,1-di(2-éthylhexyl)-3-(2,4-diméthylphényl)urée	40°C

Exemple 349.1,1-di(n-butyl)-3-(3-bromophényl)urée.

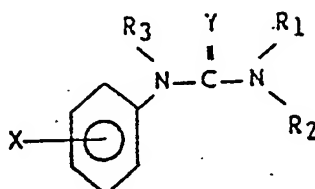
25 On ajoute goutte à goutte une solution de 1,56g de chloroformiate de phényle dans 50 ml d'éther à une solution agitée de 3,44 g de 3-bromo-aniline dans 35 ml d'éther et on agite le mélange pendant une heure à la température ordinaire puis on filtre. On évapore le filtrat et on cristallise le résidu dans l'hexane pour obtenir le N-(3-bromophényl)carbamate de phényle, p.f. 88-90°C.

30 On ajoute une solution de 1,46 g de N-(3-bromophényl)carbamate de phényle dans 15 ml de tétrahydrofurane à une solution de 1,52 g de di-n-butylamine dans 20 ml de tétrahydrofurane et on agite le mélange à reflux pen-

dant 24 heures. On dilue le mélange avec de l'hexane et on recueille le précipité par filtration. On recristallise dans le pentane pour obtenir la 1,1-di(n-butyl)-3-(3-bromophényl)urée, p.f. 80-81°C.

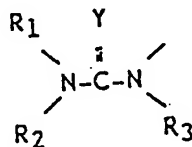
REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule :



dans laquelle X représente au moins un substituant choisi
 10 parmi l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, alcényle en C₁-C₄, alcynyle en C₁-C₄, hydroxy, alcoxy en C₁-C₄, phénoxy, mercapto, alkylthio en C₁-C₄, amino, alkylamino en C₁-C₄, di-(alkyl en C₁-C₄)amino, halogéno, trihalogénométhyle, alcanoyale en C₁-C₄, benzoyale, alcanamido en
 15 C₁-C₄, alcanesulfonyle en C₁-C₄, alcanesulfinyle en C₁-C₄, benzènesulfonyle, toluènesulfonyle, nitro, cyano, carboxy, alcoxycarbonyle en C₁-C₄, carbamoyale, sulfamoyale, méthylènedioxy, phényle, o-phénylène, tolyale, benzyle, halogénobenzyle, méthylbenzyle et le groupe

20



25 dans lequel Y est choisi parmi l'oxygène et le soufre ;
 R₁ et R₂ sont semblables ou différents et sont choisis indépendamment parmi un groupe alkyle en C₄-C₁₂, alcényle en C₄-C₁₂, alcynyle en C₄-C₁₂, cycloalkyle en C₄-C₁₂, cycloalkylalkyle en C₄-C₁₂, aralkyle en C₇-C₁₄, et aralkyle en C₇-C₁₄ dont un cycle aromatique porte au moins
 30 un substituant choisi parmi un groupe alkyle en C₁-C₁₀, alcoxy en C₁-C₁₀, phénoxy, benzyloxy, méthylènedioxy, alkylthio en C₁-C₄, phényle, halogéno, trihalogénométhyle, adamantyle, alcoxycarbonyle en C₁-C₄ et nitro ; et R₃ est
 35 choisi parmi l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, al-

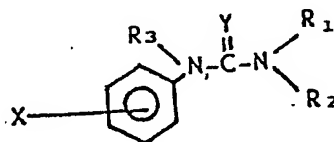
cényle en C_1-C_4 , alcynyle en C_1-C_4 , benzyle, benzyle portant au moins un substituant Z, naphtyle, phényle et phényle portant au moins un substituant Z, Z étant choisi indépendamment de X dans le groupe où X est choisi, et, lorsque R_3 et l'hydrogène, R_1 et R_2 sont différents.

2. Composé selon la revendication 1 dans lequel Y est un oxygène.

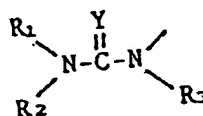
3. Composé selon la revendication 1 dans lequel X représente au moins un substituant halogéno.

4. Composé selon la revendication 1 dans lequel X représente au moins un substituant choisi parmi un groupe alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , halogéno, alcoxycarbonyle en C_1-C_4 et benzyle.

5. Procédé pour préparer les composés de formule :



dans laquelle X représente au moins un substituant choisi parmi l'hydrogène, un groupe alcényle en C_1-C_4 , alcynyle en C_1-C_4 , hydroxy, alcoxy en C_1-C_4 , phénoxy, mercapto, alkylthio en C_1-C_4 , amino, alkylamino en C_1-C_4 , di-(alkyl en C_1-C_4) amino, halogéno, trihalogénométhyle, alcanoyle en C_1-C_4 , benzoyle, alcanamido en C_1-C_4 , alcanesulfonyle en C_1-C_4 , alcanesulfinyle en C_1-C_4 , benzènesulfonyle, toluènesulfonyle, nitro, cyano, carboxy, alcoxycarbonyle en C_1-C_4 , carbamoyle, sulfamyle, méthylène-dioxy, phényle, o-phénylène, tolyle, benzyle, halogénobenzyle, méthylbenzyle et le groupe

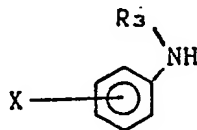


Y est choisi parmi l'oxygène et le soufre ; R_1 et R_2 sont semblables ou différents et sont choisis indépendamment

parmi un groupe alkyle en C_4-C_{12} , alcényle en C_4-C_{12} ,
 alcynyle en C_4-C_{12} , cycloalkyle en C_4-C_{12} , cycloalkyl-
 alkyle en C_4-C_{12} , aralkyle en C_7-C_{14} et aralkyle en
 C_7-C_{14} dont un cycle aromatique porte au moins un substi-
 5 tuant choisi parmi un groupe alkyle en C_1-C_{10} , alcoxy en
 C_1-C_{10} , phénoxy, benzyloxy, méthylènedioxy, alkylthio en
 C_1-C_4 , phényle, halogéno, trihalogénométhyle, adamantyle,
 alcoxycarbonyle en C_1-C_4 et nitro ; et R_3 est l'hydrogène,
 caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé
 10 de formule :

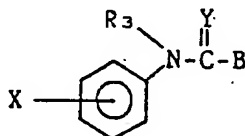


dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus
 et A et B sont choisis indépendamment parmi un groupe
 15 halogéno, alcoxy en C_1-C_4 , alkylthio en C_1-C_4 , phénoxy,
 4-chlorophénoxy et 4-nitrophénoxy, avec une arylamine de
 formule :



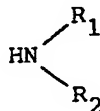
20

dans laquelle X et R_3 sont tels que définis ci-
 dessus pour former un intermédiaire de formule :



25

puis à faire réagir l'intermédiaire avec une amine secon-
 30 daire de formule :



35

dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule :



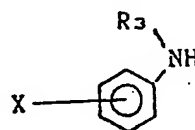
5 dans laquelle Y est tel que défini à la revendication 5 et A et B sont choisis indépendamment parmi un groupe halogéno, alcoxy en C₁-C₄, alkylthio en C₁-C₄, phénoxy, 4-chlorophénoxy et 4-nitrophénoxy, avec une amine secondaire de formule :



dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis dans la revendication 5, pour former un intermédiaire de formule :

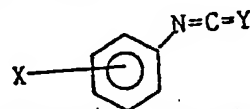


et à faire réagir l'intermédiaire avec une arylamine de formule :

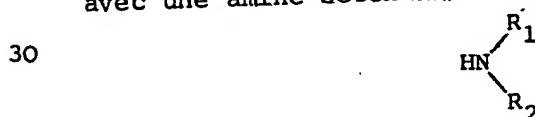


dans laquelle X et R₃ sont tels que définis dans la revendication 5.

7 - Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un isocyanate d'aryle ou un thioisocyanate d'aryle de formule :

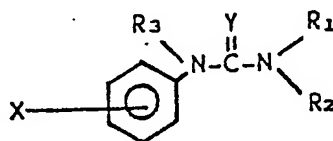


avec une amine secondaire de formule :

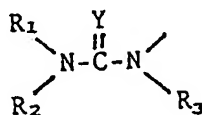


dans lesquelles X, Y, R₁ et R₂ sont tels que définis à la revendication 5,

8. Composition thérapeutique ayant notamment une activité dans le traitement de l'athérosclérose, la réduction de la teneur en cholestérol estérifié de la paroi artérielle, l'inhibition du développement des lésions athéroscléreuses et/ou le traitement de l'hyperlipidémie chez les mammifères, caractérisée en ce qu'elle contient à titre de principe actif au moins un composé de formule :



- 15 dans laquelle X représente au moins un substituant choisi parmi l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, alcényle en C₁-C₄, alcynyle en C₁-C₄, hydroxy, alcoxy en C₁-C₄, phénoxy, mercapto, alkylthio en C₁-C₄, amino, alkylamino en C₁-C₄, di-(alkyl en C₁-C₄)amino, halogéno, trihalogénoéthyle, alcanoyle en C₁-C₄, benzoyle, alcanamido en C₁-C₄, alcanesulfonyle en C₁-C₄, alcanesulfinyle en C₁-C₄, un benzènesulfonyle, toluènesulfonyle, nitro, cyano, carboxy, alcoxycarbonyle en C₁-C₄, carbamoyle, sulfamyle, méthylènedioxy, phényle, o-phénylène, tolyle, benzyle, halogénobenzyle, méthylbenzyle et le groupe



- 30 Y est choisi parmi l'oxygène et le soufre ; R₁ et R₂ sont semblables ou différents et sont choisis indépendamment

- parmi un groupe alkyle en C_4-C_{12} , alcényle en C_4-C_{12} ,
alcynyle en C_4-C_{12} , cycloalkyle en C_4-C_{12} , cycloalkyl-
alkyle en C_4-C_{12} , aralkyle en C_7-C_{14} et aralkyle en
 C_7-C_{14} dont un cycle aromatique porte au moins un substi-
5 tuant choisi parmi un groupe alkyle en C_1-C_{10} , alcoxy en
 C_1-C_{10} , phénoxy, benzyloxy, méthylènedioxy, alkylthio en
 C_1-C_4 , phényle, halogéno, trihalogénométhyle, adamantyle,
alcoxycarbonyle en C_1-C_4 et nitro ; et R_3 est choisi par-
mi l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , alcényle en
10 C_1-C_4 , alcynyle en C_1-C_4 , benzyle, benzyle portant au
moins un substituant Z, naptyle, phényle, et phényle
portant au moins un substituant Z, Z étant choisi indé-
pendamment de X dans le groupe où X est choisi.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.